

QUELQUES RECHERCHES

N° 31

SUR LE

TABAC ET LA NICOTINE

THÈSE

PRÉSENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

le 16 juillet 1883

PAR

Auguste GUINIER

Né à Montpellier

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE



MONTPELLIER

IMPRIMERIE CRISTIN, SERRE ET RICOME, RUE VIEILLE-INTENDANCE, 5

1883

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. J. BENOIT * * * * Doyen
 CASTAN.....)
 COMBAL * * * *) ASSESSEURS

Professeurs.

MESSIEURS :

<i>Opérations et appareils.</i>	BOUISSON, O. * * * * D. HON.
<i>Pathologie externe.</i>	BOYER *.
<i>Accouchements.</i>	DUMAS *.
<i>Clinique médicale.</i>	DUPRÉ * C *.
<i>Anatomie.</i>	BENOIT * *.
<i>Clinique chirurgicale.</i>	COURTY *.
<i>Clinique médicale.</i>	COMBAL * *.
<i>Clinique des maladies mentales et nerveuses.</i>	CAVALIER *.
<i>Physique médicale.</i>	MOITESSIER *.
<i>Anatomie patholog. et histologie.</i>	ESTOR
<i>Médecine légale et toxicologie.</i>	JAUMES.
<i>Clinique chirurgicale.</i>	DUBRUEIL *.
<i>Chimie médicale et Pharmacie.</i>	ENGEL.
<i>Hygiène.</i>	BERTIN-SANS.
<i>Pathologie médicale.</i>	CASTAN.
<i>Thérapeutique et Matière médic.</i>	GRASSET.
<i>Botanique et Histoire Natur. méd.</i>	PLANCHON * *.
<i>Physiologie, chargé du cours.</i>	LANNEGRACE.
MARTINS (O. *) FONSSAGRIVES (O. *), Professeurs honoraires.	

Chargés de Cours :

Clinique des maladies des enfants. MM. BATTLE, agrégé.
Clinique des mal. syphilit. et cutan. GAYRAUD, agrégé.
Clinique des maladies des vieillards. HAMELIN, agrégé.

Agrégés

MESSIEURS :	MESSIEURS
JACQUEMET.	MAIRET.
PÉCHOLIER.	CHALOT.
HAMELIN.	BIMAR.
GRYNFELTT.	LANNEGRACE.
DE GIRARD.	MOSSÉ.
SERRE.	REGIMBEAU *.
ROUSTAN.	TÉDENAT.
CARRIEU.	DUMAS fils.

M. F.-J. BLAISE, Secrétaire,

Examineurs de la Thèse :

MM. BERTIN-SANS, président ;
 CAVALIER, professeur ;
 JACQUEMET, agrégé.
 SERRE, agrégé ;

La Faculté de médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ; qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Grand-Père et à ma Grand'Mère
SERRIER

A MA MÈRE

A MON PÈRE

A GUINIER.

A MA SŒUR

A MES BONS PARENTS

A. GUINIER.

A mon Président de Thèse

Monsieur le Professeur BERTIN-SANS

A Monsieur le Professeur-agrégé P ÉCHOLIER

A Monsieur le Professeur GRASSET

A. GUINIER

À mon Cousin et Collaborateur

Georges BENCKER

À mes Amis

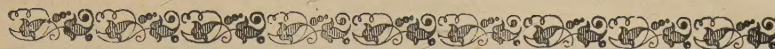
AMBLARD, ROUCH et SOULEYRE

A. GUINIER.

AVANT-PROPOS.

Au début de ce travail nous nous faisons un devoir et un plaisir d'adresser nos remerciements respectueux à notre Maître, M. le professeur-agrégé Pécholier, dont les utiles conseils ont facilité notre tâche.

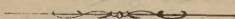
Les recherches expérimentales que nous publions ont été faites dans le laboratoire de M. le professeur Grasset, qu'il veuille bien accepter ici l'expression de notre gratitude pour la bienveillante hospitalité qu'il nous a accordée.



QUELQUES RECHERCHES

SUR LE

TABAC ET LA NICOTINE



QUELQUES NOTIONS SUR LE TABAC.

Le tabac est une plante de la famille des solanées, originaire d'Amérique. Ce fut Christophe Colomb qui le premier en importa les graines en Europe vers la fin du XV^e siècle (1). Jean Nicot, ambassadeur de France en Portugal, fit connaître les usages de cette plante à la cour de Catherine de Médicis. Depuis lors le tabac est entré dans la pratique usuelle.

Je n'ai pas à rappeler ici l'histoire du tabac, ni à rapporter toutes les phases et les péripéties de la grande discussion entre les amis et les ennemis de cette plante; de nombreux auteurs se sont déjà occupés de cette question et elle a été traitée dans un grand nombre de thèses. Le grand Dictionnaire Universel du XIX^e siècle en donne un excellent résumé; un

(1) D'après certains auteurs, cette importation serait due au moins Loman Pane (1496).

écrivain allemand, Antz, a publié à Berlin en 1836 un ouvrage intitulé : « *Tabaci Historia.* »

Le tabac ordinaire ou Petum, Herbe à la Reine, est une plante du genre « *Nicotiana* », genre qui comprend un très grand nombre d'espèces : entre autres, les *Nicotiana Rustica*, *Auriculata*, *Suaveolens*, *Persica*, *Macrophylla*, *Chinensis*, *Glauc*a, etc.

Le *Nicotiana tabacum* présente, d'après Moquin-Tandon (1), les caractères suivants :

« Plante annuelle, à tige dressée, haute de 0^m60 à 1^m50, cylindrique, pubescente, rameuse. Inflorescence en panicule terminal, paniciflore, fleurs grandes, d'un blanc jaunâtre, légèrement verdâtre, à limbe rose. Calyce urcéolé, persistant, à cinq lobes étroits et acuminés, inégaux. Corolle en entonnoir, à tube deux fois plus long que le calyce, évasé au sommet, portant un limbe étalé, presque étoilé, à lobes larges, triangulaires, aigus, offrant un pli longitudinal. Cinq étamines insérées vers le milieu de la hauteur du tube, ne le dépassant pas, offrant des filets tubulés très grêles, un peu réfléchis, arqués, velus inférieurement et des anthères petites ovoïdes. Ovaire conoïde, aigu, glabre, appliqué contre un disque hypogyne, jaune ; style à peu près de la longueur des étamines, cylindrique, très grêle, un peu élargi vers le sommet, glabre et terminé par un stigmate convexe, légèrement bilobé.

Fruit (capsule) étroitement embrassé par le calice, ovoïde, un peu pointu, mince, s'ouvrant par deux valves longitudinales. Graines nombreuses, très petites, irrégulièrement arrondies et rugueuses. Feuilles alternes, sessiles, amplexicaules et légèrement découvertes à leur base, qui est pourvue de deux lobes arrondis en forme d'oreillettes, très grandes, lancéolées,

(1) *Botanique médicale.*

oblongues, rétrécies à la base, acuminées, entières, pubescentes, visqueuses, molles et d'un beau vert.»

Telle est la plante dont les feuilles servent à la consommation du plus grand nombre des fumeurs.

Peu de végétaux s'accoutument aussi aisément des climats les plus divers; originaire de la région équatoriale, qui fournit les produits les plus estimés, le tabac peut être planté dans toutes les contrées tempérées. On le cultiverait même en Finlande (1). Son développement est en effet très rapide et peut se faire entièrement pendant la belle saison. D'ailleurs il n'est pas nécessaire que la plante parcoure toutes les phases de la végétation: la récolte des feuilles suffit au planteur.

La feuille de tabac renferme en proportion considérable des matières minérales s'élevant à 20 p. 100 du poids de la substance desséchée à 100° centigr. Le carbonate de chaux constitue la majeure partie des cendres. Cet agent est très recherché dans l'industrie, car c'est de lui que dépend la combustibilité du tabac. Les phosphates et la silice y sont en très petite quantité. Les sulfates, carbonates et chlorures de potassium forment un total de matières solubles qui peut varier entre des limites très étendues (de 5 à 55 p. 100). Un grand travail sur les cendres du tabac a été exécuté, sous la direction de Gay-Lussac, par un élève de l'école des tabacs, M. Beauchef. Nous devons encore signaler la présence de nitrates et de sels ammoniacaux.

Ce fut Vauquelin (2), qui, pour la première fois, entreprit d'une manière sérieuse l'analyse des principes immédiats contenus dans le tabac. Voici, d'après lui, la composition des feuilles de cette plante:

(1) Voyez thèse de Fonssard, de la Nicotine, Paris 1876.

(2) *Annales de chimie* 1809.

1° Une grande quantité de matière animale de nature albumineuse ;

2° Du malate de chaux avec excès d'acide ;

3° De l'acide acétique ;

4° Du nitrate et du muriate de potasse en quantité considérable ;

5° Une matière rouge, soluble dans l'alcool, l'eau, qui se boursoffle considérablement au feu ;

6° De muriate d'ammoniaque ;

7° Un principe âcre volatil, sans couleur, soluble dans l'eau, dans l'alcool. — Vauquelin voulait ainsi désigner la Nicotine.

Depuis lors, des analyses plus complètes ont été faites par des chimistes éminents, entr'autres par M. Schlœsing, qui s'est adonné d'une manière particulière à l'étude du tabac. Elles ont montré l'existence d'acides maliques, citriques, acétiques, de corps gélatineux, acide pectique, pectose, pectine ; de sucre et d'amidon en très petite quantité, de cellulose, de résines, cires, huiles, essences, graisses qui donnent probablement aux tabacs leur saveur spéciale. Elles ont surtout montré la présence de la nicotine qui constitue le principe éminemment actif du tabac. Il faut mentionner au nombre des matières albuminoïdes un produit particulier obtenu par la distillation des feuilles fraîches avec de l'eau : la nicotianine désignée aussi quelquefois sous le nom d'huile de tabac (1).

Après avoir ainsi fait connaître la nature et la composition du tabac, il nous semble utile d'indiquer le plan général de notre travail et ses divisions principales.

Notre attention se portera d'abord sur la substance dont l'énergie, unanimement reconnue, domine l'histoire du tabac : la Nicotine.

(1) La plupart des détails qui précèdent ont été empruntés au Dictionnaire de chimie de Würtz.

Nous exposerons ensuite les études que nous avons faites sur le tabac lui-même, pour reconnaître si ses effets sont identiques ou différents de ceux de la nicotine.

Après avoir examiné ces deux points, en nous appuyant sur eux, nous ferons l'étude et la critique des divers usages thérapeutiques du tabac et de son emploi en Médecine.

CHAPITRE I^{er}.

DE LA NICOTINE.

La nicotine a été découverte, comme nous l'avons déjà dit, par Vauquelin. Mais bien avant cet illustre chimiste, on connaissait dans le tabac la présence d'un principe éminemment actif; c'est ainsi que Tardieu, dans son *Traité de médecine légale*, parle de l'ouvrage d'un sieur Baillart, intitulé : « *Discours sur le tabac* », publié à Paris en 1693, où il est fait mention de ce principe, particulièrement toxique. Cartheuser, au siècle dernier, connaissait l'existence d'une huile empyreumatique du tabac. M. Lebon, dans le *Journal de thérapeutique* de Gubler (1880), fait connaître que les sauvages de l'Amérique du Nord mélangeaient au poison de leurs flèches un extrait concentré de tabac. Mais scientifiquement parlant, l'honneur de la découverte n'en revient pas moins à Vauquelin. Depuis lors de nombreux travaux ont été faits sur ce sujet, tant par les chimistes que par les médecins. Le procès Bocarmé, qui se plaida à Bruxelles, en 1851, donna une impulsion active aux études sur la nicotine. Stass trouva le moyen de l'isoler dans les recherches médico-légales et, depuis de nombreuses publications sont venues faire la lumière sur l'action de cet alcaloïde. En 1855, Von Praag commence cette étude (*Virchows Archiv.*); puis ce sont Claude Bernard (1856); Melsens (1857); Vulpian (1859); Rouget (1860); Rosenthal étudie ses effets sur le nerf vague,

Nasse (1866) signale son action sur les contractions intestinales. En 1868, Jullien publie une thèse importante sur la nicotine. Germain Sée (*Bulletin de thérapeutique*, 1869), entreprend aussi cette étude. En 1870, M. Blatin écrit un ouvrage sur le tabac et, en 1871, Traube fait paraître un mémoire très important sur la question. Enfin, M. René a présenté à Nancy, en 1877, une thèse fort remarquable sur le même sujet. Nous nous réservons de citer en temps et lieu convenable, au cours de notre étude, les divers auteurs que nous venons d'énumérer et de renvoyer à mesure nos lecteurs aux indications bibliographiques.

La nicotine est un liquide incolore, lorsqu'elle est fraîchement préparée; plus tard elle se colore en brun, elle est soluble dans l'eau, l'alcool et l'éther. Je n'ai pas à entrer ici dans l'étude de la préparation de la nicotine qui se base sur sa solubilité dans l'eau et l'alcool: le Dictionnaire de chimie de Würtz, et les *Annales de chimie et de physique* donneront aux spécialistes les indications nécessaires.

La nicotine se rencontre surtout dans les feuilles de tabac, mais elle est loin de se trouver au même degré dans toutes les variétés et dans tous les pays. Les agriculteurs savent très bien diminuer la teneur nicotinique de leur produit, en récoltant les feuilles avant maturité. Signalons, en outre, que la quantité de nicotine est en relation avec l'épaisseur de la feuille. Voici, d'après Schlöesing, la richesse en nicotine des principaux tabacs employés en France:

Lot	7,96	pour cent.
Lot-et-Garonne.	7,54	—
Nord	6,58	—
Ile-et-Vilaine ..	6,29	—
Pas-de-Calais ..	4,94	—
Alsace	5,21	—

Virginie	6,87	pour cent.
Kentucky	6,09	—
Maryland	2,29	—
Havane	2,00	—

Ces quelques indications nous expliquent déjà pourquoi le mode d'emploi du tabac en thérapeutique comporte des différences si considérables. Pour nous, les dangers et les accidents qui suivent l'administration du tabac sont dus à l'extrême diversité des produits qu'on trouve chez les pharmaciens et qui sont le plus fréquemment employés. Les tabacs provenant de sources absolument inconnues du médecin, renferment des quantités de nicotine excessivement variables, et c'est ce qui explique pourquoi une même quantité de feuilles produit, suivant les cas, des effets si différents. A cela se joint encore cette erreur que nous relevons dans le *Traité de thérapeutique*, si répandu, de Trousseau et Pidoux, tom. II, pag. 259, et qui veut que les feuilles sèches se donnent à dose double des feuilles préparées dans les manufactures. Il est, en effet, parfaitement démontré que le tabac des manufactures renferme beaucoup moins de nicotine que les feuilles sèches. Voici ce que dit, à ce sujet, Tardieu dans son *Traité sur l'empoisonnement* (1) :

« La nicotine est un corps d'une odeur caractéristique et presque insupportable. Cependant les feuilles de tabac récoltées et desséchées au soleil, telles, en un mot, qu'elles se trouvent au moment où elles arrivent dans les manufactures, n'ont que peu d'odeur relativement à celle qu'elles acquièrent à la suite des manipulations qu'elles subissent ultérieurement. Sous l'influence de la fermentation, les matières albumineuses subissent une décomposition à peu près uniforme, dont le

(1) Paris, 1867. •

produit principal est l'ammoniaque. Au moment de sa formation, une partie se dissipe dans l'atmosphère, tandis qu'une autre partie sature les acides du tabac et se substitue à la nicotine qui peut alors reprendre son odeur et sa volatilité. C'est donc parce que la nicotine est devenue partiellement libre, que le tabac fermenté et préparé, comme il l'est dans les manufactures, est odorant, mais on conçoit que cette odeur ne peut prendre naissance et persister sans une déperdition incessante et progressive de nicotine, de sorte que, malgré cette odeur si forte, le tabac contient moins d'alcali organique que les feuilles sèches. »

Pour nous, nous sommes surpris de voir rejeter de l'usage thérapeutique le tabac sorti des manufactures ; c'est, à notre avis, le seul qui devrait être employé dans la pratique médicale. C'est, en effet, le seul dont la teneur nicotinique soit parfaitement déterminée et, d'après les données suivantes, il est permis au médecin de savoir à quelle dose il donne la nicotine, lorsqu'il prescrit telle ou telle quantité de tel ou tel tabac de la régie. Ainsi le taux de la nicotine entre les feuilles d'origines diverses est compris entre 1,5 et 9 p. 100.

Voici quelles sont les variations pour quelques-uns des tabacs de la régie :

Cigares de 0 fr. 05 et 0 fr. 075	entre 1,5 et 1,8 pour cent.
Londrès et cigares de la Havane —	1,8 et 2 —
Scaferlatis ordinaires	2,2 et 2,5 —
Tabac à priser	2 et 5 —

La nicotine ne se trouve pas seulement dans le tabac, mais encore dans les produits de la combustion de cette matière. Bien que sa présence ait été niée par Vohl et Eulemberg (1), Henbel (2), prétend l'avoir reconnue mani-

(1) Voir revue des travaux français et étrangers. In Annales d'hygiène, t. xxxix, p. 436, 2^e série.

(2) *Experimentelle Beitrage*, 1872.

festement, et, en définitive, les nombreuses recherches et la presque unanimité des expérimentateurs permettent de dire, avec M. Schlœsing, que la présence de la nicotine dans la fumée de tabac est hors de doute (1), et d'ailleurs le raisonnement de Dragendorf (2) démontre victorieusement son existence dans le tuyau où elle se condense. Enfin, le travail de M. Valentin Rosé (3), ne laisse plus de doute à ce sujet. Mais si la nicotine se trouve dans la fumée du tabac, elle n'y est pas seule, d'autres produits s'y rencontrent : ce sont la piccoline, la pyridine, la lutidine, la collidine ; on y trouve encore des acides carbonique, formique, valérianique, de l'ammoniaque, de l'oxyde de carbone, de la paraffine, de l'aniline. Enfin, dernièrement, dans un travail que nous avons déjà cité, M. Lebon nous apprend qu'il a pu y reconnaître la présence de notables quantités d'acide prussique.

Signalons en passant que la nicotine ainsi en suspension dans la fumée est arrêtée par un barbotage dans l'eau, ce qui explique l'innocuité relative de l'usage du nargilhé.

ACTION PHYSIOLOGIQUE DE LA NICOTINE.

Avant de commencer l'étude de l'action de la nicotine sur les différents systèmes de l'économie, il semble utile de donner la description des phénomènes généraux qu'elle produit chez les animaux, soit aux doses toxiques, soit à dose moindre.

Pour les doses toxiques, on est obligé dès le début d'établir une distinction, les animaux peuvent être diversement affectés,

(1) Voyez Rosenthal, Malapert, Alph. Gérardt, Drysal.

(2) Manuel de toxicologie, traduction Rieter.

(3) Thèse de Nancy 1881.

la mort peut être presque instantanée, ou elle peut être plus lente.

Expérience I. — Cobaye.

10 h. 14. — Injection de 0 gr. 01 de nicotine. Immédiatement après énorme accélération de la respiration. Vomissement. Mouvements cloniques très caractérisés; raideur tétanique des membres avec tremblements.

10 h. 17. — Mort.

A l'autopsie faite immédiatement, aucun phénomène particulier.

Expérience II. — Chien (petit griffon). — Poids 7 kilos.

8 h. 40. — Temp. 38°,9. Pouls 90. Resp. 15.

8 h. 45. — Injection hypodermique de 0 gr. 10 de nicotine, immédiatement halètement. La respiration change de type, tantôt très fréquente et courte, tantôt tout en restant rapide elle devient excessivement large et profonde.

8 h. 48. — Le chien titube, la respiration s'arrête par moments en inspiration tétanique.

8 h. 50. — Efforts de vomissement et défécation; la membrane clignotante est ramenée sur les yeux et la pupille est rétrécie.

8 h. 52. — Respiration très pénible, 20 par minute, pouls 120, dur. Salivation.

9 h. 05. — Le chien se couche, devient plus calme, la respiration se ralentit.

9 h. 10. — Tremblements nicotiniques, les membres sont raides, mais cette raideur n'a rien de tétanique, l'animal peut marcher.

9 h. 25. — Le chien ne peut plus marcher, reste couché.

Les membres, quoique un peu raides, peuvent être pliés facilement, la pupille se dilate.

Pouls 160, petit. Temp. 37°,8. Resp. 10.

A partir de ce moment le chien ne présente plus de phénomènes manifestes. La respiration va en se ralentissant de plus en plus. La résolution des muscles est complète.

9 h. 40. — La respiration s'arrête. Temp. 36°,5.

9 h. 50. — Le cœur cesse de battre.

Résolution complète du chien.

A l'autopsie du chien, 24 heures après la mort, nous trouvons le poumon congestionné, avec une plaque d'emphysème au sommet droit; dans les bronches une écume sanguinolente; le cœur mou, rempli de caillots, le foie, la rate et les reins sont normaux; l'intestin est décoloré et gonflé par les gaz; le grand épiploon légèrement congestionné; rien au cerveau.

Tels sont les deux types qui se présentent à dose toxique. Dans le premier cas, l'animal tombe foudroyé après quelques inspirations; dans le deuxième cas, l'animal est pris dès le début d'un halètement considérable qui fait place au bout de quelques minutes à des inspirations rapides, mais larges et profondes. Quelquefois le halètement recommence; ces phénomènes se succèdent sans aucune régularité. La membrane clignotante est ramenée sur l'œil qu'elle recouvre entièrement. La pupille en général rétrécie au début se dilate ensuite. L'animal essaye de marcher, il titube, puis surviennent quelques légers mouvements convulsifs, avec raideur dans les muscles; des vomissements se produisent, souvent infructueux à ces doses, les mouvements nicotiniques apparaissent; le pouls, qui était d'abord très-dur, devient mou et s'élève très considérablement ensuite; les muscles entrent en résolution, la respiration se ralentit et s'arrête; le cœur

ne cesse de battre qu'au bout d'un certain temps après la respiration, parfois 15 minutes et l'animal meurt.

A des doses plus faibles, à la période d'excitation de la respiration succède une période de nausées et de vomissements fructueux souvent répétés. Une légère raideur et des tremblements nicotiniques surviennent, l'animal s'assoupit alors et la respiration subit un léger ralentissement, le pouls qui s'était très fortement accéléré d'abord, reprend peu à peu le type normal.

Expérience III. — Chien courant. — Poids 18 kilos.

9 h. 05. — Pouls 58. Temp. 38°,5. Resp. 15.

9 h. 10. — Injection de 0 gr. 03 de nicotine. Agitation du chien, la respiration s'accélère. Elle s'élève à 40 par minute, tantôt très courte, tantôt ample.

9 h. 15. — Pouls 90. Temp. 38°,7. Resp. rapide, large et profonde. Salivation.

9 h. 18. — Vomissements répétés.

9 h. 20. — *Idem.*

9 h. 27. — *Idem.* Pouls 110. Tremblement nicotinique et salivation.

9 h. 35. — Resp. 12. Pouls 150.

9 h. 40. — Assoupissement du chien. Pouls 130. Resp. 10 Temp. 38°,5.

10 h. — Le chien est calme, tremblement nicotinique.

10 h. 30. — Resp. 12. Pouls 100. Temp. 38°,2.

L'action générale sur les grenouilles a été particulièrement étudiée par M. Vulpian (1). Au bout de quelques instants l'animal est pris de mouvements convulsifs qui agitent les muscles du corps, principalement ceux de la région

(1) *Bulletin de la Société de biologie* 1859, p. 150.

hyoïdienne, ceux du bras et du tronc; les muscles des membres postérieurs présentent aussi des tremblements, mais moins intenses. Ces tremblements deviennent manifestes si, comme dans l'expérience que nous allons citer, on a soin de fixer la grenouille avec des épingles sur une plaque de liège. La respiration, d'abord très accélérée, finit par s'arrêter; en même temps on voit une dépression très marquée au dessous des aisselles de la grenouille, dépression due à l'affaissement du poumon. Les membres inférieurs prennent une attitude caractéristique, dans laquelle l'articulation tibio-tarsienne est ramenée sur le coccyx de l'animal. Le ventre s'amincit; puis la grenouille reste insensible aux influences extérieures; si on la saisit, elle saute; bientôt ces phénomènes disparaissent et l'animal est en résolution complète. Si la dose n'a pas été trop toxique, et qu'on mette la grenouille dans un milieu favorable, elle revient à elle au bout d'un temps plus ou moins long.

Expérience IV. — Grenouille rousse. — Moyenne grosseur.

9 h. — La grenouille est fixée, le ventre en l'air sur une plaque de liège.

9 h. 05. — Injection de 0 gr. 005 de nicotine dans la cuisse droite. Agitation immédiate, la grenouille crie.

9 h. 08. — Tremblement nicotinique. Soubresauts au niveau de la région hyoïdienne. Les membres antérieurs sont pris de tremblements. Les membres inférieurs, et en particulier la cuisse gauche, sont le siège de contractions fibrillaires manifestes et très intenses. La respiration s'élève à 120, puis s'arrête. Formation d'un creux au-dessous des aisselles.

9 h. 10. — Les mouvements nicotiniques s'arrêtent. Déformation du ventre qui s'amincit.

9 h. 15. — La résolution de la grenouille est complète.

Cependant si l'animal est excité, il réagit. Si on lui gratte les côtés avec une pince il s'agite.

9 h. 28. — La grenouille est inexcitable, la résolution est absolue.

Nous avons répété cette expérience un très grand nombre de fois et toujours avec des résultats identiques.

Les effets généraux de la nicotine une fois étudiés, il nous reste à examiner quelle peut être l'action de la nicotine sur chacun des systèmes de l'économie en particulier. Nous passerons successivement en revue l'action : 1° sur le système nerveux ; 2° sur le système musculaire ; 3° sur la respiration ; 4° sur la circulation ; 5° sur les sécrétions ; 6° sur la température.

1° Action sur le système nerveux.

Il faut tout d'abord distinguer dans l'action de la nicotine sur le système nerveux deux périodes : une période d'excitation et une période de paralysie.

Dans la première période, des phénomènes convulsifs, parfois très intenses, ont lieu. Elle a été surtout observée et étudiée par Claude Bernard (1). Pour lui, il se produit sous l'influence de la nicotine un état de contraction tétanique qui empêche les muscles de se contracter d'une manière plus sensible sous l'influence d'un courant galvanique. Claude Bernard n'avait considéré dans la nicotine qu'une action analogue à celle que nous avons observée dans l'expérience I. M. Jullien (2) dans son excellent travail se refuse à admet-

(1) Leçons sur les substances toxiques et médicamenteuses (1857).

(2) Thèse de Paris (1868).

tre cette assertion: il ne voit chez les animaux nicotinisés que des convulsions cloniques. Son opinion est en général vraie, mais pas toujours. M. Fonssard (1) adopte une explication intermédiaire: il voit d'abord des phénomènes d'excitation auxquels succèdent des phénomènes de paralysie: c'est celle que nous admettons. Après une période d'agitation, l'animal tombe dans un état de paralysie que Vulpian a trouvé comparable à celui que détermine le curare.

Nos expériences personnelles nous ont prouvé en effet qu'au commencement de l'action les animaux peuvent succomber avec des convulsions tétaniques. Dans d'autres cas, et ce sont les plus nombreux, l'animal, d'abord soumis à une période d'excitation qui maintient ses muscles et ses membres dans un état de raideur assez prononcé, sans que pour cela il y ait du tétanos, tombe dans un état de paralysie plus ou moins marqué; les muscles sont parfois dans un tel état de relâchement que l'on peut le plier et le jeter comme on ferait d'un chiffon, suivant l'expression de Martin Damourette. (Voyez nos Expériences II et XVIII).

Les travaux de M. Vulpian ont absolument démontré que cette action sur le système musculaire n'est due qu'à une influence du système nerveux. M. Vulpian a en effet sectionné les nerfs du membre inférieur d'une grenouille et arrêté ainsi toute manifestation du côté du muscle. Cette expérience est d'un contrôle facile.

Expérience V. — Grenouille rousse. — Poids 30 gr.

8 h. 40. — Nous dénudons le nerf sciatique droit.

8 h. 48. — Injection de 0 gr. 001 de nicotine sous la peau du thorax. Mouvements nicotiniques dans tout le corps et les membres inférieurs.

(1) Thèse de Paris (1876).

8 h. 50.— Section du nerf. Les tremblements disparaissent dans le membre correspondant et continuent dans le reste du corps.

Reste à déterminer quel est le siège dans les centres nerveux de l'action nicotinique. M. Vulpian a élucidé la question. La section d'un nerf ou de la moelle empêche les contractions de se produire au-dessous. Il fallait déterminer dans quelle portion des masses encéphaliques se produisaient les phénomènes. Était-ce au cerveau, à la protubérance ou au bulbe? M. Vulpian n'a vu les tremblements disparaître qu'après avoir enlevé la partie de l'isthme qui correspond chez l'homme à la protubérance. Pour M. G. Sée (1), l'action se produit sur le bulbe; et en effet les excitations sur les centres nerveux du pneumogastrique sont tellement manifestes, qu'on est amené à partager entièrement cette opinion (2).

L'action de la nicotine sur les nerfs sensitifs a été exposée aussi par M. Germain Sée (3); elle est à peu près nulle à dose faible, à dose forte on observe seulement un amoindrissement de la sensibilité. M. Réné, dans sa thèse de Nancy 1877, s'est attaché à démontrer que la sensibilité elle aussi était altérée. Nous avons vu pour notre part, à la suite des expériences faites sur des grenouilles, une réaction se produire sous l'influence des excitations tant que la résolution des muscles n'était pas absolument complète. (Voyez expérience IV.) Il en est de même chez les animaux à sang chaud. Le chien de l'expérience XVIII remuait la queue lorsqu'on le caressait au moment même où l'affaiblissement de ses muscles ne lui permettait pas de se tenir debout et que ses membres étaient dans un état de résolution presque absolue.

(1) *Mouvement médical* (1875).

(2) Freusberg a vu sur des grenouilles, décapitées depuis 24 heures et privées de mouvements réflexes, la nicotine provoquer la réapparition de ces mouvements.

(3) *Bulletin de thérapeutique*, t. LXXVII, p. 380.

Quant aux nerfs moteurs, après une période d'excitation, survient une période de paralysie pendant laquelle ils sont inexcitables. M. Jullien n'a pu faire contracter un muscle en excitant par des piqûres, des pincements ou même l'électrisation, le nerf qui présidait à ces contractions.

Nous nous réservons d'étudier l'action du pneumogastrique à mesure que nous examinerons les systèmes aux fonctions desquels il préside.

2° Action sur le système musculaire.

L'action de la nicotine sur les muscles striés n'a lieu que sous l'influence des nerfs, ainsi que nous l'ont appris les travaux de Vulpian dont nous avons parlé. A ce point de vue, tous les observateurs sont d'accord. M. Vulpian, pour démontrer que ce n'était pas le sang chargé de nicotine qui produisait les tremblements fibrillaires des muscles, liait chez une grenouille l'artère crurale et voyait les contractions nicotiniques se produire. M. Martin Damourette s'est appliqué à prouver qu'une fois la période de paralysie venue, le muscle se contractait sous l'influence de l'électricité. M. René, dans sa thèse, a tenu à faire voir que la contractilité des muscles était atteinte, et ses tracés montrent en effet une profonde diminution de l'excitabilité musculaire. Il s'appuie en outre sur ce fait qu'à la suite d'une injection de nicotine dans le membre d'une grenouille, ce membre était paralysé. A ce dernier argument, on peut répondre que la simple injection d'eau pure dans la patte d'une grenouille suffit pour provoquer dans les nerfs des modifications qui rendent la paralysie aussi complète.

Un fait qui semble démontrer que l'action déprimante de la nicotine sur le système musculaire ne doit pas être ad-

mise, c'est que les centres nerveux chez qui la nicotine produit une excitation durable, ne cessent de faire contracter les muscles qui sont sous leur dépendance. Voici ce que dit à ce propos M. Rouget dans le journal de Brown-Séquard, de 1860, p. 569:

« On a considéré la nicotine comme ayant au plus haut degré la propriété d'abolir l'irritabilité musculaire. L'action de ce poison sur le cœur présente une singularité remarquable en opposition avec l'opinion précédente. Chez les grenouilles tuées par l'instillation d'une goutte de nicotine dans l'œil ou sous la peau, les battements du cœur persistent encore longtemps après que toute trace d'excitabilité a disparu dans les muscles moteurs. Lorsque ces battements sont devenus plus faibles et plus rares, l'action directe de la nicotine sur le cœur les ranime instantanément, l'énergie des contractions musculaires est d'abord manifestement augmentée, puis ces contractions deviennent permanentes, et les battements s'arrêtent, le ventricule restant dans un état de contraction tonique qui efface complètement sa cavité. Chez des oiseaux ou des mammifères tués par l'inhalation du chloroforme, les ventricules sont immobiles dans l'état de diastole, l'oreillette droite est encore le siège de quelques faibles trémulations. Si on excite les ventricules par des piqûres ou un courant galvanique, la substance musculaire reste inerte, ou ne montre que quelques contractions faibles et tout-à-fait locales. Dans ces conditions, le contact d'une goutte d'une solution de nicotine concentrée détermine des contractions générales spontanées. Une réaction énergique aux excitations par des piqûres ou un courant électrique, et enfin un état de contraction permanente. »

Signalons, à ce propos, l'expérience suivante:

Expérience IV. — Grenouille grise.

8 h. 10. — Le cœur est arraché de la cavité thoracique. Il continue à battre.

9 h. 25. — Le cœur est arrêté. Instillation d'une gouttelette de nicotine, deux ou trois contractions cardiaques ont lieu, et le cœur s'arrête en systole.

Quelle est l'action de la nicotine sur les fibres musculaires lisses ?

Ici comme pour l'action sur les muscles striés les opinions sont controversées. L'action est-elle directe ? les expériences de Bach et d'Oser (1) n'ont pu le démontrer entièrement, et la plupart des expérimentateurs s'entendent pour n'y voir qu'une action se faisant par l'intermédiaire du système nerveux ganglionnaire, soit pour l'intestin, grâce à l'excitation du plexus d'Auerbach (2). Quoi qu'il en soit, la contraction des fibres lisses sous l'influence de la nicotine a été relatée par les hommes les plus autorisés. Claude Bernard l'observe pour les vaisseaux, Germain Sée pour l'intestin, Nasse pour l'intestin et l'utérus. Cette action sur l'intestin est particulièrement remarquable. Sous l'influence des moindres doses de nicotine, on voit l'intestin depuis l'estomac jusqu'au rectum se contracter avec tant d'intensité que la lumière s'en efface presque complètement ; les gaz et les matières fécales sont repoussés vers l'anus. Une sorte de tétaos intestinal se manifeste que ne peuvent faire diminuer ni la section du pneumogastrique, ni la compression de l'aorte abdominale. Puis arrive une période de calme, l'intestin se relâche et alors se produisent des mouvements péristaltiques tumultueux. D'autre part, les vomissements si fréquemment

(1) Voir le dictionnaire de Dechambre, art. « *Nicotine* »

(2) O. Nasse *Beitrag zur Physiologie*, 1866.

observés dans les empoisonnements et les expériences sur les animaux semblent démontrer que l'estomac et l'œsophage ne font pas exception à la règle générale. L'on doit se demander aussi, avec M. Fageret (1), si la diminution de l'amplitude de la respiration, observée quelquefois chez les animaux nicotinisés, ne serait pas due à une diminution du champ respiratoire produite par la contraction des muscles de Reissessens.

On pourrait même rapprocher de ces phénomènes l'action sur la pupille, et son rétrécissement suivi de dilatation, observé entr'autres par Blatin (2), et que nous avons nous-même pu constater (Expérience II).

De nombreuses théories ont été émises sur ces phénomènes de rétrécissement et de dilatation de la pupille, théories qui tiennent à l'incertitude dans laquelle sont encore les micrographes et les physiologistes sur la constitution anatomique et le mécanisme physiologique de l'iris. La question est trop difficile et trop délicate pour que nous osions l'aborder ici.

3° Action sur la respiration.

Cette action est variable suivant le mode d'administration de l'alcaloïde et suivant les doses.

Lorsque chez un chien on injecte de la nicotine, on observe constamment, pourvu que la dose soit suffisante, une accélération.

Les auteurs ne sont pas d'accord sur la nature de ces

(1) Du Tabac et de son influence sur la respiration et la circulation. Thèse de Paris, 1867.

(2) Recherches physiologiques et cliniques sur la nicotine et le tabac. Paris, 1870.

modifications respiratoires. A dose modérée, d'après Ramusceanu (1), la nicotine augmente le nombre des inspirations et diminue leur étendue. M. Sée (2) trouve qu'à dose moyenne l'amplitude de la respiration est exagérée.

La vérité est entre ces deux opinions. Tantôt la respiration rapide est courte, tantôt son amplitude est exagérée. Les tracés que nous donnons à la fin de notre travail en font foi.

Cette excitation de la respiration se produit sous l'influence des centres respiratoires qui se trouvent dans la moelle allongée et que l'on excite en électrisant le bout central du pneumogastrique, au-dessous du laryngé supérieur. Les phénomènes qui se produisent sur la respiration, sous l'influence de la nicotine, ressemblent beaucoup à ceux qui ont lieu sous l'influence d'une excitation du bout centripète du nerf vague.

A dose faible, de même que sous l'influence d'une excitation faible du nerf, il se produit une accélération des mouvements respiratoires.

A dose forte, de même que sous l'influence d'une excitation forte du nerf, il se produit un véritable arrêt tétanique en inspiration.

Ces effets de la nicotine sont encore plus manifestes lorsqu'on injecte directement une solution de nicotine dans la trachée. En effet, dans ce cas, la respiration s'accélère, son amplitude devient énorme, le diaphragme finit par s'arrêter en abaissement et la respiration se trouve suspendue. Quelquefois, si la dose a été assez forte au début, la mort survient dans cet état. D'autres fois, la respiration reprend au bout d'un temps plus ou moins long.

(1) Thèse de Fonssard, *loc. cit.*

(2) Dict. de médecine et de chirurgie pratiques. Art. «*Asthme.*»

Expérience VII. — Chien courant. — Poids 18 kilos.

8 h. 15. — Trachée dénudée et perforée. Introduction de la canule. Injection de 0 gr. 04 de nicotine. Immédiatement exagération énorme de l'amplitude des inspirations. Le chien s'agite violemment. Contractions tétaniques des membres. Le diaphragme s'arrête en abaissement.

8 h. 20. — Arrêt du cœur, mort du chien.

Expérience VIII. — Chien griffon. — Poids 12 kilos.

8 h. 35. — Insp. 16. Trachée dénudée, canule introduite.

8 h. 37. — Injection de 0 gr. 02 dans la trachée. Le chien aussitôt s'agite violemment, rejette une partie de l'injection par la violence des mouvements respiratoires qu'il fait. Une douzaine d'inspirations extrêmement énergiques surviennent et le diaphragme s'arrête en abaissement. Le cœur bat avec la plus grande violence, et est en même temps très-rapide.

8 h. 40. — La respiration reprend, d'abord très-lente, puis revient peu à peu normale.

8 h. 44. — Le cœur et la respiration sont redevenus calmes. Nouvelle injection de 0 gr. 02 de nicotine. Mêmes phénomènes que ci-dessus, mais moins énergiques.

8 h. 48. — Respiration ralentie. Injection de 0 gr. 04 de nicotine. Plus de phénomènes d'excitation. La respiration se relentit de plus en plus et s'arrête à 8 h. 55.

A l'autopsie, 24 heures après, les poumons sont congestionnés à la base; écume dans les bronches; cœur mou et plein de caillots; foie, reins congestionnés. On trouve un petit foyer d'hémorrhagie au niveau du pancréas.

Nous avons étudié jusqu'ici les phénomènes d'excitation, nous passons maintenant à l'étude de la période de paralysie.

On pourra consulter à ce sujet les tracés que nous donnons à la fin de l'ouvrage. Comme on le verra par ces tracés, le type respiratoire est variable, tantôt les inspirations tout en étant ralenties se succèdent sans interruption ; d'autres fois elles sont séparées par un temps d'arrêt absolu.

Voici un exemple du ralentissement qui se produit à cette période :

Expérience IX. — Chien courant. — Poids 20 kilos.

8 h. 45. — Resp. 16 ; pouls 104. Injection hypodermique de 0 gr. 02 de nicotine. Immédiatement, il se produit un halètement très-rapide.

Insp. 50 ; le type des inspirations se modifie, le halètement cesse et il se produit de très larges inspirations 25 par minute.

9 h. 10. — Efforts de vomissements et vomissements, etc.

9 h. 15. — Insp. 8.

9 h. 20. — Insp. 6.

9 h. 50. — La respiration se relève.

Remarquons que la dose de 0 gr. 02 de nicotine ne produit pas toujours des effets aussi marqués chez les chiens.

Sous l'influence de l'assuétude, à dose faible, il se produit un état de somnolence et d'abrutissement du chien, pendant lequel la respiration se ralentit sans qu'il se produise au début de phénomènes d'accélération. La dose n'a pas été assez forte pour produire une excitation manifeste des centres respiratoires.

Expérience X. — Chien des Pyrénées. — Poids 36 kilos.

(Ce chien a déjà servi à de nombreuses expériences sur la nicotine)

8 h. 40. — Resp. 15. Injection de 0 gr. 002 de nicotine.

8 h. 55. — Resp. 12.

9 h. — Resp. 12. Le chien reste couché et paraît assez affaîssé.

9 h. 10. — Resp. 11.

9 h. 21. — Resp. 12.

9 h. 30. — Resp. 14.

Expérience XI. — Même chien.

9 h. 34. — Inspirations 10. Injection de 0 gr. 002 de nicotine.

9 h. 40. — Insp. 10.

9 h. 45. — Resp. 8.

9 h. 50. — Resp. 7. Même phénomène d'affaîssement que ci-dessus.

9 h. 55. — Resp. 7.

10 h. 10. — Resp. 8.

10 h. 20. — Resp. 9.

En résumé, deux périodes: une d'excitation, puis après une de dépression.

Dans chacune de ces périodes, la mort peut survenir; tels sont les cas des exp. I et II.

La paralysie des mouvements respiratoires de la deuxième période s'effectue après un temps plus ou moins long. M. Amagat (1), qui l'a observée chez le lapin, a vu les mouvements respiratoires durer encore longtemps après que la résolution des membres est complète (Exp. II).

A côté des phénomènes que nous venons d'étudier, vient s'en placer un autre, c'est la diminution de l'amplitude des inspirations que l'on observe quelquefois au début. On avait attribué cette action à la contraction des fibres musculaires

(1) Journal de thérapeutique de Gubler, 1875.

du poumon : il semble difficile de déterminer si cette explication doit oui ou non être admise. Nous nous permettrons de mentionner quelques résultats que nous avons obtenus sur le poumon des grenouilles.

Lorsqu'on injecte une solution de nicotine sous la peau d'une grenouille, on est frappé du phénomène suivant : la respiration après s'être très accélérée, s'arrête et en même temps on observe qu'au-dessous des aisselles de la grenouille la tumeur que formait le poumon dilaté est remplacée par un creux assez profond (voyez expér. IV). A priori, on peut juger qu'il s'est produit un affaissement du poumon. Si chez une autre grenouille on met le poumon à nu par une incision faite dans le thorax, on voit celui-ci se gonfler et sortir tout entier de la plaie. La grenouille continue à vivre et à respirer comme d'habitude. Si on injecte alors une dose de nicotine suffisante, on voit la respiration s'accélérer et en même temps le poumon diminuer de volume et s'affaisser entièrement ; il ne se produit plus alors de mouvements respiratoires.

Expérience XII. — Grenouille verte. — Moyenne taille.

8 h. 20. — Ouverture du thorax de la grenouille. Le poumon est mis à nu. Il sort de la poitrine en formant une vessie volumineuse. Insp. 60.

8 h. 24. — Injection de 0 gr. 002 de nicotine. Les mouvements respiratoires s'accélèrent, le poumon diminue de volume. Phénomènes habituels d'intoxication.

8 h. 26. — Le poumon s'affaisse entièrement.

Nous avons répété plusieurs fois cette expérience avec les mêmes résultats.

A quoi est dû cet affaissement ? Est-ce à l'arrêt de la respiration ? est-ce à une contraction des fibres musculaires des

vésicules pulmonaires? Nous ne savons, nous nous contenterons seulement de faire observer que arrêt de la respiration et affaissement du poumon ne sont pas synonymes, ainsi que l'ont fait observer les études sur la vératrine (1).

4° Action sur la circulation.

L'action de la nicotine sur la circulation est extrêmement compliquée. On sait en effet que dans la circulation l'organe central, le cœur et les organes périphériques, les vaisseaux, tout en jouissant d'une certaine indépendance réciproque, ont cependant l'un sur l'autre une influence qui complique singulièrement l'étude de cette fonction. Nous étudierons successivement l'action de la nicotine sur le cœur et l'action sur les vaisseaux.

Nos études personnelles nous poussent à voir sur le cœur une influence manifeste du pneumogastrique. Comme partout ailleurs, nous avons ici la période d'excitation puis celle de dépression; dans la première, ralentissement du cœur, dans la deuxième accélération. Cette influence avait été depuis longtemps déjà remarquée sur le cœur des grenouilles par Traube (2).

M. Jullien l'a encore observée. Quant à son action sur le cœur des mammifères, elle n'avait été reconnue jusqu'ici que par M. Blatin et seulement à de très petites doses. Nous avons essayé de reconnaître cette action des petites doses et il nous a été absolument impossible de la vérifier. Nous regrettons que M. Blatin n'ait pas donné dans son livre d'expériences à l'appui de son dire; nous aurions pu sans doute, en suivant les mêmes procédés, arriver aux mêmes résultats.

(1) M. Péchohier, Nouvelles recherches expérimentales sur l'action de la vératrine (1883).

(2) *Beitrag zur Physiologie* 1871.

Expérience XIII. — Chien des Pyrénées.

- 8 h. 50. — Pulsations 68.
8 h. 55. — Injection de 0 gr. 005 de nicotine.
8 h. 56. — Pouls 69, dur. Somnolence du chien.
8 h. 45. — Pouls 76, dur, irrégulier. Tremblement nicotinique.
8 h. 50. — Pouls 84.
9 h. — Pouls 100.
9 h. 15. — Pouls 72.
9 h. 30. — Pouls 68.

Expérience XIV. — Chien courant de l'exp. IX.

- 9 h. — Puls. 90.
9 h. 01 — Injection de 0,005 de nicotine.
9 h. 03. — Puls. 94, dures, irrégulières.
9 h. 07. — Puls. 120. Abrutissement du chien qui reste couché.
9 h. 12. — Puls. 120. Vomissement.
9 h. 25. — Puls. 88.

Expérience XV. — Même chien.

- 1 h. 10. — Puls. 80. Injection de 0,001 de nicotine.
1 h. 15. — Puls. 84.
1 h. 17. — *Idem.*
1 h. 30. — Puls 89.
1 h. 55. — *Idem.*

Expérience XVI. — Chien des Pyrénées.

8 h. 45. — Puls. 58.

8 h. 46. — Injection de 0 gr. 04 de nicotine. Accélération de la respiration.

8 h. 48. — Puls. 60.

8 h. 52. — Puls. 89.

8 h. 57. — Puls. 116.

9 h. — Vomissements répétés, etc. etc.

Cependant nous avons observé le ralentissement du cœur, ralentissement très manifeste; mais non pas aux petites doses, au contraire à des doses presque mortelles. Toutefois nous devons le dire, et c'est ce qui explique pourquoi ce fait n'a pas été signalé jusqu'à aujourd'hui, ce ralentissement est extrêmement court; il se produit immédiatement après l'injection de nicotine, au moment même où se montrent les premiers phénomènes d'excitation de la respiration.

Expérience XVII. — Chien des Pyrénées.

8 h. 50. — Puls. 84.

8 h. 52. — Inject. de 0 gr. 10 de nicotine. Immédiatement accélération de la respiration.

8 h. 54. — Puls. 60, dures.

8 h. 56. — Puls 84.

9 h. — Puls. 93.

9 h. 02. — Puls. 140. Vomissement et phénomènes ordinaires.

9 h. 10. — Pulsations 148, petites, etc.

Expérience XVIII. — Chien courant. — Poids 10 kil. 5.

(Ce chien n'a jamais été nicotinisé).

8 h. 51. — Puls. 104. Temp. 39°,5.

8 h. 56. — Injection de 0 gr. 08 de nicotine. Le chien se couche, essoufflement très intense.

8 h. 60. — Puls. 64, dures, salivation.

9 h. 03. — Efforts de vomissement. Puls. 60, dures.

9 h. 04. — Puls. 84.

9 h. 06. — Temp. 38°,9. Membrane clignotante ramenée sur l'œil. Tremblement des membres antérieurs.

9 h. 08. — Puls. 152. Respiration très courte et rapide.

9 h. 13. — Le chien se couche. Résolution des muscles. Puls. 152.

9 h. 25. — Puls. 158, presque insensibles. Le chien est très affaibli. Résolution continue des muscles. Malgré cela la sensibilité persiste, l'animal remue la queue quand on le caresse. Temp. 38°,4.

10 h. 05. — Puls. 160, très petites. Pupille dilatée.

Le chien revient ensuite peu à peu à l'état normal.

Expérience XIX. — Même chien que ci-dessus.

9 h. 35. — Puls. 120. — Injection de 0 gr. 08 de nicotine.

9 h. 37. — Puls. 68, très dures.

9 h. 40. — Puls. 140.

9 h. 45. — Puls. 150.

L'on voit par ces expériences, que nous avons répétées plusieurs fois, combien ce ralentissement au début et à forte dose est manifeste. Dans le premier cas, de 84, le cœur tombe

à 60 pulsations; dans le second cas, de 104 à 60; dans le troisième de 120 à 68.

A la suite de cette excitation du pneumogastrique, survient une paralysie pendant laquelle le nombre des pulsations s'accélère. Les tracés que nous donnons à la fin de cet ouvrage prouvent manifestement cette paralysie. Le cœur ne bat plus que sous l'influence du grand sympathique et de son système ganglionnaire.

Les vaisseaux se contractent sous l'influence de la nicotine, telle est du moins l'opinion de Claude Bernard, Germain Sée, Traube. Vulpian seul se refuse à admettre ce fait. M. Fonssard, dans sa thèse, s'attache à démontrer que l'opinion de M. Vulpian est erronée, ce qui tiendrait à ce que M. Vulpian a fait ses expériences sur des grenouilles curarisées et au bout d'un temps assez long qui aurait permis à la contraction des vaisseaux de disparaître. M. Henneguy (1) n'a pas non plus observé de resserrement de vaisseaux, peut-être parce qu'il les examinait, lui aussi, un temps assez long après l'intoxication nicotinique.

Un fait certain, c'est l'augmentation de pression qui a lieu dans les vaisseaux au commencement de l'action du poison. Cette augmentation de pression a été directement vérifiée par Blatin et Jullien. Il est facile de s'en rendre compte, si on tâte le pouls d'un animal au début et à la fin de l'intoxication, on est aussi frappé de sa dureté au début que de sa petitesse et de sa mollesse à la fin.

A côté de l'action sur la circulation, on doit placer l'action de la nicotine sur les cœurs lymphatiques de la grenouille. Des expériences dans ce sens n'avaient pas été faites, nous le croyons du moins, avant celles que nous avons entreprises.

Voici quelques exemples entr'autres :

(1) Thèse de Montpellier, 1875.

Expérience XX. — Grenouille grise.

9 h. 35. — Dénudation du cœur lymphatique. Il bat 50 puls. à la minute.

9 h. 40. — Injection de 0,003 de nicotine. Les contractions du cœur lymphatique se ralentissent et s'arrêtent. Des contractions fibrillaires se produisent dans tous les muscles.

10 h. 05. — L'arrêt du cœur lymphatique continue.

10 h. 30. — *Idem.*

2 h. du soir. — La grenouille est revenue à elle. Le cœur lymphatique bat de nouveau.

Expérience XXI. — Grenouille verte

9 h. 35. — Le cœur lymphatique est dénudé. Il bat 80 puls. Injection de 0,0005 de nicotine. Contractions intermittentes et très lentes du cœur lymphatique.

9 h. 40. — Arrêt du cœur lymphatique.

10 h. 14. — Les contractions reprennent très faibles et intermittentes, lorsqu'on excite la grenouille.

11 h. — Les contractions ont repris d'une manière normale.

Expérience XXII. — Très grosse grenouille grise.

9 h. 20. — Dénudation du cœur lymphatique. Contractions 52.

9 h. 25. — Injection de 0,0005 de nicotine.

9 h. 30. — Contractions 21.

9 h. 40. — Les contractions sont toujours lentes et intermittentes.

9 h. 45. — Nouvelle injection de 0,0005 de nicotine. Arrêt du cœur lymphatique.

10 h. 07. — L'arrêt du cœur lymphatique continue.

10 h. 25. — *Idem*.

2 h. du soir. — La grenouille est morte.

5° Action sur les sécrétions.

L'influence de la nicotine sur les sécrétions n'est pas facile à déterminer. Cependant son influence sur la salivation est absolument manifeste. (Voy. Exp. II, III, XVIII.)

L'étude de l'action sur les autres sécrétions est des plus difficiles, nous ferons seulement observer que nous avons très rarement constaté des phénomènes de diurèse chez le chien.

6° Action sur la température.

Les expérimentateurs ont noté une élévation de température au début, puis un abaissement. Cette action est-elle due tout simplement aux phénomènes qui se produisent dans le système musculaire, ou bien une excitation au début des centres calorifiques ? C'est ce qu'il est fort difficile de déterminer. Nous avons dans nos expériences observé surtout la période d'abaissement de température (Exp. II, III, XVIII).

Quelques compléments.

Pour terminer ce que nous avons à dire sur la nicotine, nous devons mentionner l'opinion de Schiff, d'après laquelle le foie produirait une espèce de dédoublement des actions toxiques de la nicotine. Les résultats de ses expériences ont

été rapportés dans les *Archives des sciences physiques et naturelles* de Genève (1877). Pour Schiff, une injection de nicotine introduite dans l'intestin ne produit pas les phénomènes ordinaires d'un empoisonnement par la nicotine. Le contact avec le foie suffit pour lui faire perdre ses propriétés toxiques. Dans ces cas, on n'observe ni les contractions fibrillaires, ni les convulsions ordinaires; on ne reconnaît que l'accélération de la respiration et du pouls, la disparition de la sensibilité et les vomissements, ce qui indiquerait peut-être un dédoublement des substances actives contenues dans cet alcaloïde qui, comme on sait, n'a pu être obtenu à l'état cristallisé. La nicotine contiendrait donc deux genres de poison, l'un plus bénin, ne serait pas affecté par le foie, tandis que l'autre, produisant des symptômes tétaniques et la mort, serait entièrement détruit dans son passage à travers cet organe.

Dans un mémoire publié à Philadelphie, en 1877, M. Laubach, expose quelques expériences analogues à celles de Schiff. Il aurait vu de la nicotine, macérée avec du foie de chien et de lapin, perdre ses propriétés toxiques.

M. Rosé, dans sa thèse, a essayé quelques expériences dans ce sens, mais sans obtenir les mêmes résultats.

Un autre fait, se rapportant à la nicotine, a été signalé par M. Robin. Dans un mémoire publié dans les *Comptes rendus* de l'Académie des sciences (1), cet expérimentateur avait émis cette idée que l'action de l'oxygène sur les matières animales serait empêchée par l'influence de la nicotine, et que les globules sanguins d'un animal nicotinisé ne pouvaient pas absorber l'oxygène. Mais il a été constaté que le sang noir des animaux intoxiqués reprend très rapidement sa coloration rouge sous l'influence de l'air.

La nicotine a été très peu essayée sur l'homme au point de

(1) 10 février 1851.

vue physiologique. Nous devons cependant signaler les expériences faites par Dworzag et Heinrich, publiées dans la *Pharmacologie* de Vienne (1856). Ces expérimentateurs ont essayé sur eux-mêmes l'action de la nicotine à la dose de 0 gr. 001, 0 gr. 002, 0 gr. 003 et 0 gr. 004. Ils observèrent des maux de tête, de la lourdeur, des étourdissements et de la somnolence. Leur vue se trouble, l'ouïe s'affaiblit, la respiration devient difficile et des accès de suffocation se produisent ; les extrémités sont froides ; envies de vomir ; vomissements ; besoin de défécation ; émission d'urines.

M. Lebon, dans le mémoire que nous avons cité, a essayé aussi sur lui-même les propriétés de la nicotine. Il n'a point obtenu, avec de plus fortes doses, une action aussi marquée. Il a pu s'appliquer sur la langue une goutte de nicotine sans obtenir d'autres effets que quelques palpitations. Du reste, M. Lebon a soin de nous apprendre qu'il est fumeur modéré.

CHAPITRE II.

DU TABAC.

Pour faire une étude complète sur le tabac, il faudrait un temps beaucoup plus long que celui dont nous avons pu disposer. Il est facile de s'en rendre compte si l'on songe à l'excessive variété des tabacs; il faudrait, pour arriver à des résultats complets, essayer l'influence des diverses espèces et sous toutes les formes : feuilles vertes, sèches, tabacs préparés, etc. Ce travail était trop long pour que nous puissions l'entreprendre; aussi nous sommes-nous contentés d'étudier le tabac sous sa forme la plus commune : le scaferlati ordinaire si répandu dans la pratique usuelle.

Nous avons essayé l'influence du tabac, principalement en décoction et administré de toutes les manières possibles; nous l'avons donné en injections par la bouche, par l'anus, sous la peau et dans la trachée.

1° Injection par la bouche.

Expérience XXIII. — Chien dogue. — Poids 16 kilos 6.

12 h. 50. — Puls. 80. Resp. 12. Temp. 38°,8.

1 h. 05. — Injection par la bouche d'une décoction de 10 gr. de scaferlati dans 100 gr. d'eau.

1 h. 15. — Ecume abondante. Contraction du diaphragme. Puls. 84. Resp. 22; frémissements du train postérieur.

1 h. 25. — Ecume abondante. Pouls 104. Le chien est légèrement abruti. Resp. 14.

1 h. 55. — Moins d'écume. Puls. 100. Temp. 38°,8. Rien d'anormal à la pupille.

1 h. 50. — Nouvelle administration de la même dose de tabac.

1 h. 55. — Salivation abondante. Vomissements répétés ; la décoction est rendue en presque totalité.

2 h. 05. — Puls. 116. Insp. 20.

2 h. 20. — Salivation considérablement diminuée. Le chien est calme et ne présente pas de phénomènes particuliers.

2 h. 40. — Pouls 80 ; le nombre des inspirations et la température sont les mêmes qu'au début de l'expérience.

Expérience XXIV. — Petit chien. — Poids 10 kilos 5.

2 h. 05. — Puls. 100. Resp. 12. Temp 39° 6.

2 h. 10. — Injection par la bouche de 10 gr. de scaferlati en décoction dans 100 gr. d'eau. Le chien avale très mal et rejette la plus grande partie de la décoction.

2 h. 15. — Ecume très-abondante. Puls. 102 ; l'animal est abruti.

2 h. 25. — Ecume. Puls. 108. Frémissements et tremblements nicotiniques dans les membres qui sont un peu raides. Nausées.

2 h. 40. — Puls. 140 ; abrutissement moins marqué ; temp. 39°4.

3 h. — Ecume moins abondante ; puls. 120 ; abrutissement du chien.

3 h. 15. — *Idem.*

3 h. 40. — Puls. 104 ; somnolence légère ; temp. 39°4.

Le chien est complètement revenu à 5 heures, et mange au repas du soir.

Nous avons essayé quelques autres expériences du même genre en donnant du tabac par la bouche ; mais il était fort difficile de faire avaler au chien les doses que nous voulions lui administrer, et d'ailleurs une fois que le médicament était avalé, il se produisait aussitôt des vomissements qui le rejetaient en totalité.

Comme on le voit par les deux expériences qui viennent d'être relatées, nous reconnaissons dans le tabac les principaux effets de la nicotine : abrutissement du chien, accélération du pouls et de la respiration, vomissements, salivation, raideur et tremblements caractéristiques.

2° Lavements de décoction de tabac

Ici encore il nous était au début fort difficile de faire garder le médicament par l'animal. Nous y sommes parvenus en usant d'un artifice bien simple : au moment où nous donnions le lavement, nous lions les pattes de derrière de l'animal, qui, privé ainsi de l'usage de ses membres postérieurs, ne trouvait plus de point d'appui pour les mouvements de défécation. Ils étaient ainsi rendus fort difficiles.

Expérience XXV. — Chien gros épagneul. — 30 kilos.

1 h. — Pouls 96. Insp. 14 ; lavement avec 4 gr. de tabac en décoction dans 50 gr. d'eau.

1 h. 05. — Halètement. Insp. 40.

1 h. 07. — Pouls 100.

1 h. 12. — Insp. 22, amples ; pouls 105 ; salivation. Léger abrutissement du chien.

1 h. 18. — Resp. 16. Pouls 110.

1 h. 30. — Abrutissement et somnolence; léger tremblement; pouls 100; insp. 12.

2 h. — Pouls 100. Insp. 14. Défécation.

2 h. 30. — Le chien est revenu entièrement à l'état normal.

Comme on le voit par cette expérience, la dose a été trop faible pour produire des phénomènes marqués, cependant on reconnaît toujours l'action de la nicotine.

Expérience XXVI. — Chien de l'expérience XXIII.

1 h. — Puls. 100. Temp, 38°8. Insp. 15.

1 h. 10. — Lavement de 20 gr. de tabac en décoction dans 75 gr. d'eau.

1 h. 15. — Accélération très manifeste des inspirations qu'il est difficile de compter. Le chien s'agite et gémit. Puls. 140.

1 h. 20. — Mêmes phénomènes, même nombre de pulsations, inspirations 89.

1 h. 25. — Nausées, vomissements répétés; la membrane clignotante commence à revenir sur la pupille, qui est dilatée. Inspirations rapides mais très profondes, au nombre de 44.

1 h. 30. — Puls. 120, très dures; vomissements, défécation; le lavement est en partie rendu.

1 h. 35. — Abrutissement, membrane clignotante ramenée sur l'œil. Puls. 160, très petites. Insp. 22. Tremblement du train postérieur.

1 h. 45. — Pupille légèrement contractée sous la membrane clignotante. Pouls rapide mais extrêmement mou. Impossibilité de le compter; tremblements du train postérieur.

1 h. 50. — Pupille en contraction plus marquée. Abrutissement du chien, qui est debout mais qui présente des mou-

vements d'affaissement. Insp. 16. Pouls rapide et très-faible, impossible à compter. Salivation. Temp. 38°3.

2 h. 15. — Insp. 12. Salivation. Puls. 148, très-faibles.

2 h. 30. — Insp. 10. Puls. 144; affaissement du train postérieur.

2 h. 40. — La pupille est dilatée. Temp. 38°3. Pouls 140, faible. Insp. 12. Affaiblissement de la motilité.

3 h. — Puls. 120. Pupille moins dilatée mais paresseuse. Insp. 14. Tremblements. Temp. 38°6.

Cette observation a été prise entre beaucoup d'autres à cause de la netteté de ses caractères; on y voit, en effet, l'accélération de la respiration au début, l'élévation du pouls, les vomissements, le rétrécissement et la dilatation de la pupille, l'affaiblissement de la motilité, les tremblements nicotiniques, l'abaissement à la fin du nombre des inspirations.

Nous ne pouvons que redire au sujet des inspirations ce que nous avons dit déjà au sujet de la nicotine. C'est que tantôt la respiration a une amplitude moindre que normalement, d'autres fois cette amplitude est plus considérable, le nombre des inspirations étant toujours élevé.

Nous insistons en particulier sur la fréquence des vomissements, ils ont lieu d'une manière presque constante; remarquons que l'action vomitive est beaucoup plus manifeste qu'avec la nicotine; peut-être parce que l'absorption de la nicotine après l'administration des lavements de tabac ne se fait que peu à peu, et que les effets nauséux sont ainsi prolongés.

Expérience XXVII. — Chien courant. — Poids 22 kil. 5.

1 h. 20. — Puls. 80. Insp. 15.

1 h. 35. — Lavement avec 20 gr. de tabac en décoction dans 80 gr. d'eau. Immédiatement accélération de la respiration et phénomènes habituels.

1 h. 45. — Vomissement, élévation du pouls et de la respiration.

1 h. 50. — Nausées, inspirations larges et profondes, vomissements répétés.

1 h. 55. — Vomissements répétés. Tremblements du train postérieur.

2 h. — Nouveaux vomissements.

A partir de ce moment ce phénomène ne se reproduit plus.

L'expérience continue avec les phénomènes habituels.

Expérience XXVIII. — Epagneul de l'Expér. XXV.

1 h. 20. — Pouls 96. Temp. 39°,5. Lavement avec 10 gr. de tabac en décoction dans 50 gr. d'eau.

1 h. 22. — Resp. haletante. Pouls 116.

1 h. 25. — *Idem.*, nausées, salivation.

1 h. 35. — Puls. 104. Resp. plus calme. Vomissements répétés,

1 h. 40. — Salivation.

1 h. 50. — Temp. 38°,8. Nouveaux vomissements.

A partir de ce moment les vomissements ne se produisent plus. Les phénomènes habituels continuent l'expérience.

Expérience XXIX. — Chien de l'Exp. XXIII.

1 h. 35. — Puls. 80. Insp. 14. Temp. 38°,8.

1 h. 40. — Lavement avec une décoction de 30 gr. de tabac dans 70 gr. d'eau.

1 h. 41. — Halètement, vomissements.

1 h. 45. — Vomissements répétés.

1 h. 46. — Nouveaux vomissements. Pouls 138.

1 h. 50. — Vomissements, membrane clignotante ramenée sur l'œil.

1 h. 55. — Vomissements. Pouls 182.

2 h. — Temp 38°,6.

2 h. 15. — Pouls très faible, difficile à compter. Tremblement nicotinique.

2 h. 20. — Temp. 38°,5.

Dans cette expérience, nous n'avons pas noté les modifications du côté de la respiration.

A part la fréquence des vomissements, on peut remarquer dans les expériences qui précèdent l'abaissement de température. Nous avons pu sur d'autres animaux le remarquer d'une manière encore plus manifeste. Un de nos chiens, qui à 1 h. 40, immédiatement avant un lavement de 30 gr. de tabac en décoction, avait une température de 39°,5, n'avait plus à 2 h. 25 qu'une température de 37°,5.

3° Injection de tabac dans la trachée.

Les effets des injections de tabac dans la trachée sont quelquefois foudroyants. Des mouvements convulsifs du diaphragme se produisent, le chien s'agite violemment, les membres entrent dans un état de raideur tétanique, et le chien meurt. D'autres fois le chien résiste aux premiers accès convulsifs et se remet ensuite.

C'est le hasard qui nous a mis sur la voie de ces phénomènes; nous faisons un jour une injection de décoction de tabac dans la gueule d'un chien; l'animal indocile se refusait à avaler le médicament. Tout d'un coup, au moment où il avait la bouche remplie de décoction, nous le vîmes entrer en convulsions tétaniques, la respiration devint pénible, oppressée, anxieuse et s'arrêta presque aussitôt. Le chien tomba avec de légers mouvements dans les membres antérieurs, cinq minutes après le cœur avait cessé de battre, la

résolution des membres était complète et l'animal était mort.

A l'autopsie, nous trouvâmes dans le poumon quelques ecchymoses, la trachée était remplie d'une écume jaunâtre ayant l'odeur du tabac. C'était l'introduction du tabac dans les bronches qui était la cause de la mort. Le cœur, les reins, l'estomac, le cerveau ne présentaient rien d'anormal.

Nous voulûmes reprendre cette expérience.

Expérience XXX. — Chien de l'exp. XXVII.

8 h. 20. — Le chien est attaché solidement à la gouttière. Trachéotomie. Introduction de la canule.

8 h. 30. — Injection de quelques grammes d'une décoction de tabac à 20 gr. pour 70 d'eau. Immédiatement convulsions tétaniformes du diaphragme et des membres. Arrêt de la respiration. Pulsations très intenses du cœur qui s'arrêtent cinq minutes après. L'animal est mort.

Autopsie. — Poumon, lobe supérieur droit emphysémateux. Ecchymoses sous-pleurales nombreuses, surtout à la base et à gauche, écume abondante dans les bronches. Cœur mou, plein de caillots. Foie, rate, reins congestionnés.

Expérience XXXI. — Chien de l'Exp. XXIX.

8 h. 50. — Chien attaché, Trachéotomie. Nous faisons une décoction de 5 gr. de tabac dans 40 gr. d'eau.

8 h. 55. — Injection de 5 gr. du liquide dans la trachée. Immédiatement exagération des inspirations. Elles deviennent larges et profondes et s'arrêtent au bout d'une minute. Le cœur continue de battre énergiquement. Pupille dilatée. Salivation, écume à la bouche.

8 h. 57. — Nouvelle inspiration. Les inspirations reprennent mais lentes et profondes.

8 h. 60. — Salivation abondante. Pouls 140, dur et rapide; insp. 14, pupille dilatée. Salivation très abondante.

9 h. 05. — Nouvelle injection de 10 gr. de la solution. Le chien s'agite violemment, les inspirations deviennent pénibles, larges et profondes, mais ne s'arrêtent pas.

9 h. 10. — Insp. 12; pouls 140.

9 h. 20. — Injection des 20 derniers grammes de liquide. La respiration s'accélère, devient pénible, mais ne s'arrête pas.

9 h. 25. — Salivation toujours abondante. Insp. 16. La membrane clignotante recouvre entièrement l'œil.

9 h. 34. — Insp. 20; puls. 140, très petites.

9 h. 50. — Injection de 10 gr. d'eau renfermant 5 gr. de tabac en décoction.

9 h. 55. — Près de 200 puls., salivation, insp. 19, La respiration se ralentit peu à peu.

10 h. 07. — Arrêt de la respiration. Le cœur continue de battre. Quelques mouvements convulsifs dans les membres postérieurs.

10 h. 12. — Le cœur s'arrête. Il ne se produit plus dès lors que quelques contractions fibrillaires des muscles.

Si l'on met en regard de cette dernière observation les phénomènes qui se produisent chez un chien après une injection de nicotine dans la trachée, on observe que les phénomènes sont presque identiques.

4° Injections hypodermiques de décoction de tabac.

Expérience XXXII. — Chienne dogue. — Poids 17 kilos.

8 h. 35. — Puls. 124, insp. 15; temp. 38°,6.

8 h. 40. — Injection de 6 c. c. de décoction à 3 gr. de tabac.

8 h. 45. — Insp. fréquentes, larges et profondes.

8 h. 50. — Vomissements répétés.

8 h. 52. — Nouveaux vomissements.

8 h. 55. — Puls. 108, irrégulières.

9 h. 00. — Tremblements nicotiniques du train postérieur.

Nouveau vomissement.

9 h. 10. — Puls. 125, temp 38°,4.

9 h. 30. — Insp. 10, salivation.

9 h. 37. — Puls. 140, petites.

9 h. 45. — Temp. 37°,9.

9 h. 50. — Puls. 128, insp. 11, temp. 37°,9, tremblements nicotiniques.

10 h. 30. — Puls 120, insp. 11, temp. 38°.

On voit déjà dans cette observation les phénomènes habituels de l'empoisonnement nicotinique se produire: Accélération de la respiration, abaissement du pouls au début, son accélération ensuite, le ralentissement de la respiration à la fin, et les tremblements nicotiniques.

Expérience XXXIII. — Chien des Pyrénées (il a servi dans un grand nombre d'expériences).

8 h. 45. — Puls. 96, insp. 16, temp. 39°,3.

8 h. 50. — Injection d'une décoction avec 2 gr. de tabac pour 2 c. c.

8 h. 55. — Puls. 84, insp. 18.

9 h. 00. — Tremblements et secousses dans les membres.

9 h. 06. — Puls. 112.

9 h. 20. — Temp. 39°,1, vomissement copieux, salivation.

9 h. 26. — Salivation.

9 h. 36. — Puls. 108, insp. 14.

9 h. 46. — Temp. 38°,6, puls. 90, insp. 10.

A partir de ce moment les phénomènes s'amendent. Ils ont été du reste peu intenses chez ce chien qui est soumis depuis longtemps déjà à l'influence du tabac et de la nicotine.

Expérience XXXIV. — Petit chien. — Poids 9 kilos 9.

8 h. 30. — Puls. 110. Temp. 38°,6. Insp. 15.

8 h. 40. — Injection de 12 c. c. de décoction avec 6 gr. de tabac. Insp. 90. Halètement. Pupille dilatée. Salivation. Impossibilité de compter le pouls à cause de la fréquence des inspirations,

8 h. 45. — Le chien titube, vomit, léger rétrécissement de la pupille. Puls. 152, très dures. Insp. 18. Ecume abondante. Tremblements nicotiniques, légère raideur des membres.

8 h. 50. — Mêmes phénomènes. Efforts de vomissements infructueux très pénibles et répétés.

8 h. 55. — Nouvelle injection de 6 c. c. de décoction, contenant 3 gr. de tabac. Pupille rétrécie. La membrane clignotante est ramenée sur l'œil. Puls. 152, à peine sensibles. Le chien est dans un état d'abrutissement très marqué, il est couché, les membres sont en résolution. Insp. 18. Excitabilité au bruit.

9 h. 00. — Puls. 128, Temp. 37°,1. Le chien est absolument incapable de se tenir debout.

9 h. 15. — Nouvelle injection de 5 c.c. contenant 3 gr. de

tabac en décoction. Pupille dilatée. Sensibilité émue. Résolution des muscles.

9 h. 20.— Quelques convulsions cloniques,

9 h. 26.— Le pouls est très petit et intermittent, à peine sensible. Arrêt de la respiration.

9 h. 55.— Arrêt du cœur. Mort.

Autopsie.— Rien de particulier au poumon, un peu d'écume dans les bronches: cœur mou, rempli de caillots. Intestin normal, quelques petits foyers hémorrhagiques sur le grand épiploon. Vessie pleine de liquide et très volumineuse. Foie normal. Reinssclérosés et ratatinés sans autres phénomènes particuliers.

Comme on le voit, nous avons eu à la suite des injections hypodermiques de décoction de tabac, tous les phénomènes de l'empoisonnement nicotinique sur la respiration, le cœur, le tube digestif, la pupille et les sécrétions,

Signalons en passant ce fait, que nous avons remarqué bien souvent, c'est qu'au moment où on fait les injections et au début de l'intoxication, chez les chiens qui n'ont pas été habitués aux expériences, on observe une dilatation de la pupille, due simplement à la douleur et à la frayeur de l'animal.

Sous l'influence des injections hypodermiques de décoction de tabac, nous avons vu très souvent des abcès se développer chez les chiens, abcès dus probablement aux impuretés contenues dans le liquide.

En résumé, de quelque manière qu'on emploie le tabac, un fait saillant se dégage de toutes ces expériences, c'est l'identité de ses effets et de ceux de la nicotine; et comme en général il est fort difficile de connaître la quantité de nicotine qui se trouve dans les préparations diverses de tabac, il

résulte de nos recherches cette conclusion bien simple, que le médecin devra employer la nicotine en nature de préférence au tabac. Malheureusement en médecine tout est à faire de ce côté là. La plus grande incertitude règne encore sur la dose de nicotine qui produit une intoxication mortelle chez l'homme ; nous avons déjà vu les variétés d'appréciation auxquelles ces effets avaient donné lieu. Dworzag obtient des accidents assez dangereux avec 0 gr. 004, tandis que M. Lebon a pu s'appliquer impunément une goutte de nicotine sur la langue. Pour Von Praag, la dose de 0 gr. 032 ne produirait jamais des effets toxiques. Chez les chiens des doses de 0 gr. 40 à 0 gr. 12 sont presque toujours mortelles, en dehors bien entendu de l'état d'assuétude. Avant de donner des conclusions précises sur l'emploi de la nicotine en thérapeutique, il est nécessaire d'attendre que des expériences plus nombreuses aient été tentées sur l'homme.

Avant de terminer ce sujet, nous devons signaler un fait que nous avons constaté et qui prouve qu'il faut se méfier des tabacs que l'on pense vulgairement renfermer très peu de nicotine.

Expériences XXXV. — Chiens de chasse. — Poids 19 kilos 2.

9 h. 10. — Puls 92, resp. 16.

9 h. 15. — Lavement avec 60 gr. d'eau renfermant 25 gr. de tabac du Levant en décoction.

9 h. 20. — Pouls 112, accélération des inspirations, amplitude très exagérée.

9 h. 25. — Vomissement.

9 h. 27. — Nouveau vomissement.

9 h. 30. — Vomissement très abondant. Pouls très rapide, difficile à compter.

9 h. 55.— Vomissements répétés. Le chien est très inquiet et a des nausées.

9 h. 40 — Pouls 110, intermittent et dur. Nouveau vomissement. La respiration est toujours très accélérée, membrane clignotante ramenée sur l'œil; tremblements et raideur nicotinique dans les membres antérieurs.

9 h. 46.— Pouls petit 140; raideur des membres. Membrane clignotante entièrement ramenée sur l'œil. Respiration pénible et bruyante.

9 h. 50.— Défécation, une partie du lavement est rendue.

L'expérience continue avec tous les phénomènes d'un empoisonnement nicotinique qui a failli tuer l'animal.

Comme on le voit, par cet exemple, les médecins devront se méfier de la prétendue innocuité des tabacs orientaux.

CHAPITRE III.

USAGES ET ACTION THÉRAPEUTIQUE DU TABAC.

Le tabac était autrefois beaucoup plus employé en médecine qu'il ne l'est aujourd'hui. Les effets toxiques que l'on a observés dans bien des cas, l'incertitude où l'on est sur les doses auxquelles on doit l'administrer, et enfin l'état d'assuétude dans lequel se trouvent la plupart des malades, ont fait aujourd'hui négliger presque entièrement ce médicament.

Cependant il est encore quelquefois employé, et Trousseau dans sa thérapeutique consacre à son action un chapitre assez important. Trousseau place le tabac à côté de la belladone; il nous semble cependant qu'il existe entre l'atropine et la nicotine une très grande différence; tandis que pour l'atropine la période d'excitation est à peine marquée, avec la nicotine, au contraire, on obtient dès le début des phénomènes intenses, qui semblent même dans certains cas dominer son action thérapeutique.

Ce n'est que dans ces dernières années que les études sur la nicotine ont permis de se rendre compte d'une manière un peu certaine des effets du tabac. Avant les recherches sur cet alcaloïde, on se faisait de grandes illusions sur l'action du médicament dont nous nous occupons. Un expérimentateur, Schûbarth (1), avait fait en 1814 des recherches nombreuses

(1) *Horn's Archives*, Janv. Fév.

sur l'action du tabac. Il avait tiré de ses expériences sur les animaux cette conclusion, que la nicotiane avait la plus grande analogie avec la digitale. Comme cette dernière, la nicotiane diminuait le nombre des pulsations et, comme elle, elle était diurétique.

En 1839, Szerlecki (1), dans son mémoire, trouve dans le tabac des effets encore plus extraordinaires. D'après cet auteur, l'action varie suivant que l'on ordonne le tabac à dose faible, moyenne ou forte.

A dose faible, il présente une grande analogie avec la digitale. Son effet sédatif sur la circulation explique son emploi dans les affections aiguës : la pneumonie et encore dans l'hémoptysie. Les effets diurétiques à même dose en font un remède précieux contre l'hydropisie.

A dose moyenne, toujours d'après le même auteur, le tabac présente de plus grandes analogies avec la belladone, c'est du moins ce qu'il faut conclure des bons effets du tabac dans l'iléus.

Enfin, à dose forte, les effets du tabac sont analogues à ceux de l'opium : ce qui explique les guérisons de tétanos par l'usage de la nicotiane.

Le tabac jouirait, en outre, pour Szerlecki, d'une action excitante sur le cervelet et la moelle ; c'est du moins ce que l'auteur conclut des guérisons merveilleuses obtenues chez des cataleptiques, des épileptiques, des tuberculeux et des paralytiques. Enfin, le tabac serait un contrepoison de l'arsenic et des champignons.

Il est peu de maladies pour lesquelles on n'ait pas employé le tabac. On peut s'en convaincre en lisant l'article « Nicotiane » du Dictionnaire de matière médicale de Merat et de Lans (1832). D'après ces auteurs, on l'aurait employé, à part

(1) *Bulletin de Thérapeutique*. (Mémoire couronné par le journal.)

ses usages ordinaires, en applications locales contre les douleurs, on s'en serait servi contre la gale, la teigne, les bubons, les engorgements glanduleux, le tétanos, l'ischurie, le resserrement de l'urèthre, la colique métallique, l'asphyxie par submersion, la paralysie, la constipation, les hydropisies, l'épilepsie, les maladies nerveuses et cérébrales, la dysenterie, les inflammations, les fièvres intermittentes, les affections vermineuses.

Dans les traités de thérapeutique actuels, les applications du tabac sont fort restreintes. Nous allons en exposer quelques-unes.

On emploie ce médicament à l'usage externe et interne.

1. Usage externe.

On s'est servi du tabac comme calmant; l'application de feuilles sèches sur le front et les tempes dans les douleurs névralgiques et les migraines (Boerhaave), a produit de bons effets. On a pu encore obtenir d'excellents résultats contre les maux de dents par des collutoires de décoction de tabac.

On a encore employé notre médicament en lotions à l'extérieur contre la gale et la teigne. L'action de la nicotine contre les organismes inférieurs semble justifier cette pratique (Baudin, Mathiole); malheureusement de nombreux cas d'empoisonnement ont été signalés (Murray, Walterhat, Vandermonde), qui interdisent l'emploi de ce traitement, d'ailleurs très avantageusement remplacé en médecine.

Les fumigations de tabac ont été depuis longtemps préconisées contre la goutte. Hérard, d'Argenteuil, signale, en 1843, dans le *Bulletin de thérapeutique*, les bons effets qu'il a ainsi obtenus.

En 1842, Pigeaux (1) mentionne l'usage qu'il a fait du tabac

(1) *Bulletin de thérapeutique*.

en poudre pour provoquer des éternuements et des inspirations chez un enfant asphyxié.

L'usage du tabac à priser peut être utile chez certaines personnes pour provoquer les sécrétions du canal nasal et les rendre plus fluides. On peut ainsi faciliter l'écoulement des larmes et, comme le disent les vieux priseurs, éclaircir la vue.

On a pu, dans certains cas, obtenir de bons effets contre les maux de tête, en prescrivant au malade de priser. L'on conçoit que l'irritation produite sur la muqueuse nasale puisse provoquer des effets dérivatifs utiles.

2° Usage interne.

A l'intérieur, le tabac a été préconisé dans le traitement des paralysies; on s'est basé, pour expliquer cet usage, sur l'excitation des centres nerveux que produirait cet agent. Malheureusement nous avons vu les phénomènes d'excitation faire rapidement place aux phénomènes de dépression. Ces données physiologiques ne permettent pas d'espérer des résultats satisfaisants avec l'emploi de la nicotiane dans ce genre de maladies. Si l'on a pu obtenir de bons effets dans le traitement du tétanos, c'est tout simplement en produisant par des doses petites et fréquentes du médicament les phénomènes de dépression dont nous parlons.

L'usage du tabac contre le tétanos est vanté depuis fort longtemps. Royston, dans son Histoire médicale du tabac, fait mention d'un ouvrage publié au commencement du XVII^e siècle, par Edmond Gartines, sous le titre de *The Triall of Tabacco*, dans lequel l'auteur parle déjà de cet emploi en thérapeutique. Anderson a expérimenté le remède, en 1827, à l'île de la Trinité. Il ordonna le tabac en cata-

plasmes et en lavements et obtint la guérison. Caveune a envoyé à l'Académie de médecine, en 1837, un mémoire d'où il résulte que les lavements de décoction de nicotiane lui ont procuré des succès très prononcés. Cet usage thérapeutique du tabac n'a pas été abandonné : il a fourni de bons résultats, en 1868, à Dublin. Le *Journal de médecine*, de Bruxelles, de 1869, cite un cas de guérison par son emploi. Aujourd'hui les médecins anglais et américains ont substitué à l'usage du tabac celui de la nicotine, qu'ils prescrivent même à des doses énormes. Haughton a donné jusqu'à 54 gouttes de nicotine en quatre jours (1).

Le tabac a été recommandé dernièrement dans le traitement de l'asthme. M. Germain Sée, dans son article « *Asthme* » du Dictionnaire de médecine et chirurgie pratiques, après avoir signalé que la dyspnée asthmatique est due, dans l'immense majorité des cas, à l'excitation centripète du nerf vague, explique que l'emploi de la nicotine peut rendre des services dans le traitement de cette maladie. Il faut, pour cela, que le médicament soit donné à dose assez forte, jusqu'à la période nauséuse. Quelle que soit l'autorité du savant professeur, il nous semble que les effets physiologiques de la nicotine ne peuvent pas s'accorder avec cette action thérapeutique. En effet, nous avons vu cet alcaloïde, donné à dose moyenne, provoquer constamment les contractions du diaphragme et accélérer la respiration, et même à dose forte, arrêter le diaphragme en abaissement. Or, dans la physiologie de l'asthme, on observe un phénomène dominant, c'est l'état de contraction dans lequel se trouvent le diaphragme et les muscles inspireurs en général. Dès lors, nous demandons à quoi servirait l'usage de la nicotine au moment de l'accès d'asthme ? Il nous semble que loin d'amender les phénomènes

(1) Dictionnaire de Dechambre. Art. « *Nicotine*. »

pathologiques, le tabac ne peut que les exagérer. Nous regrettons de n'avoir pu vérifier ces données théoriques sur des malades, nous ne doutons pas qu'elles ne soient un jour confirmées.

On a vanté l'usage des lavements de décoction de tabac dans l'asphyxie par submersion. Peut-être pourrait-on obtenir ainsi, par l'excitation des centres inspireurs, le retour de la respiration.

Les lavements de fumée de tabac avaient été aussi recommandés dans le même cas. Cet usage était, autrefois, en vigueur en Suisse et en Hollande. D'après Charlevoix, cette coutumese retrouverait chez les sauvages du Canada. Un apothicaire de Paris, Piat, publia même à ce sujet, en 1776, de nombreuses brochures et imagina des « boîtes entrepôts », qui furent placées le long de la Seine pour porter secours aux noyés. Nous avons voulu nous rendre compte de cette action de la fumée du tabac et pour cela nous avons institué quelques expériences.

Nous nous sommes servi pour les insufflations d'un appareil fort simple.

Il consistait en un soufflet ordinaire, dont le tuyau d'évent était réuni par un tube de caoutchouc à une canule, qui pénétrait dans l'anus de nos chiens, tandis que l'orifice d'aspiration communiquait par un autre tube en caoutchouc à un récipient où brûlait le tabac. Quand on ouvrait le soufflet, on avait la précaution de comprimer le tube d'évent, et quand on le fermait, c'était le tube en caoutchouc de l'aspiration que l'on avait soin d'obturer.

Expérience XXXVI. -- Chien courant. -- Poids 19 kilos 2.

9 h. 25. -- Puls. 142. Temp. 38°6. Insp. 15. Insufflation dans l'anus de la fumée de 15 gr. de tabac.

9 h. 30. — Puls. 120. Temp. 38°6. Insp. 18.

9 h. 40. — Puls. 120. Temp. 38°5. Insp. 15.

Pas de phénomènes apparents.

10 h. 20. — Puls. 116. Temp. 38°8.

10 h. 40. — Puls. 113. Temp. 38°5. Resp. 15.

Expérience XXXVII. — Chien courant. — Poids 28 kilos.

9 h. 20. — Puls. 100. Temp. 38°8. Insp. 14. Insufflation dans l'anus de la fumée de 20 gr. de tabac jusqu'à 9 gr. 45.

9 h. 45. — Le chien ne présente absolument aucun phénomène particulier. Puls. 100. Temp. 38°8. Insp. 16.

9 h. 57. — Puls. 90. Insp. 14 ; le chien est calme et sommeille.

10 h. 10. — Puls. 110. Temp. 38°7. Insp. 13.

10 h. 15. — Puls. 100.

10 h. 30. — Puls. 96. Temp. 38°6.

Expérience XXXVIII. — Chien des Pyrénées.

8 h. 50. — Puls. 72. Temp. 39°5. Insufflation dans l'anus de la fumée de 15 gr. de tabac.

Nous n'observons aucune modification remarquable ni dans le pouls, ni dans la température et les habitudes extérieures de l'animal.

Chez un quatrième chien, même expérience avec 10 gr. de tabac et mêmes résultats.

Comme on le voit dans ces recherches, nous n'avons obtenu aucun phénomène particulier, ou bien des modifications dans le pouls et la température tellement insignifiantes qu'il est inutile de les mentionner. La chose d'ailleurs n'a rien qui

nous ait surpris, la muqueuse intestinale n'est en effet nullement disposée pour l'absorption des gaz. D'autre part, la quantité de gaz que l'on peut introduire dans l'intestin se trouve fatalement limitée. L'accolement des parois, la présence de matières, la contractilité musculaire empêchent la fumée de pénétrer en grande quantité, ce qui fait qu'au bout de quelques instants, pour si avant qu'on fasse pénétrer la canule, les gaz finissent par s'échapper par l'anus.

L'on a employé encore la fumée de tabac en lavements dans le traitement de l'iléus. Les bons effets que l'on a ainsi obtenus doivent être rapportés peut-être à l'action mécanique.

On a aussi employé contre l'iléus les lavements de décoction de tabac; on en trouve de fréquents exemples dans le *Bulletin de thérapeutique* et même assez récemment. En 1870, des observations publiées par M. Richelot, interne du service de M. Hérard, ont montré les bons effets du tabac ainsi employé dans cette maladie. Les anciens pensaient que dans ces cas le tabac agissait en relâchant les parois intestinales, comme le fait la belladone. Aujourd'hui, l'on peut se demander, au contraire, si l'influence de la nicotine sur les fibres musculaires lisses ne pourrait pas mieux expliquer ces phénomènes de réduction. L'intestin se trouvant contracté au maximum et ramené à son plus petit volume, pourrait être réduit avec beaucoup plus de facilité, et même se réduire de lui-même.

Malheureusement l'emploi du tabac s'accompagne d'accidents dangereux et de vomissements qui semblent devoir limiter son usage dans les cas dont nous venons de parler et surtout dans le dernier.

Ces vomissements ont été quelquefois utilisés en médecine. Le Dr Marion (1), s'est servi de cette action du tabac dans

(1) *Bulletin de thérapeutique*, 1876.

un cas d'obstruction de l'œsophage. Si l'on songe à la pauvreté de la thérapeutique en médicaments vomitifs, autres que ceux qui s'administrent par la bouche, on pourrait peut-être trouver une ressource dans l'emploi du tabac, ou plutôt de la nicotine, soit en lavements, soit en injections hypodermiques.

Le tabac facilite la défécation ; on l'a employé quelquefois dans les rétentions d'urine. Peut-être faut-il voir là l'influence de la nicotine sur les fibres musculaires du rectum et de la vessie.

Signalons en dernier lieu l'emploi du tabac dans l'empoisonnement par la strychnine. Le Dr Chevers s'en est servi une fois avec succès. (*Bulletin de thérapeutique* 1867.) M. Camille Leblanc a essayé de contrôler ces résultats (1), mais les expériences entreprises sur les chiens n'ont pas confirmé les espérances que l'on avait pu concevoir.

(1) Société de thérapeutique, 1876.

CONCLUSIONS

L'incertitude où l'on est sur la teneur nicotinique des tabacs, les accidents, qui sont survenus à la suite de leur emploi, ont fait abandonner leur usage en médecine. Peut-être les médecins pourraient-ils éviter ces inconvénients en prescrivant des tabacs dont l'analyse a démontré les propriétés, par exemple, les tabacs de la régie.

Effets de la Nicotine. — La Nicotine présente dans les divers systèmes de l'économie deux actions successives: la première excitante, la deuxième déprimante.

Dans le système nerveux, cette excitation se manifeste par les tremblements et les contractions musculaires, auxquels succède une résolution plus ou moins marquée. La sensibilité n'est qu'émoussée par de très fortes doses.

La respiration est accélérée au début avec une amplitude variable, elle est ensuite ralentie, elle est aussi ralentie à doses faibles, sous l'influence de l'assuétude.

Du côté de la circulation, l'excitation du pneumo-gastrique se manifeste par un ralentissement des pulsations au début à

très forte dose ; puis le cœur s'accélère par la paralysie du nerf vague ; la tension sanguine est accrue au début, pour diminuer ensuite lorsque se produit le relâchement des vaisseaux.

Pour le système musculaire, soit à fibres lisses, soit à fibres striées, on observe au début des phénomènes de contraction, puis des phénomènes de paralysie ; la pupille est d'abord rétrécie, puis dilatée. Cette action n'a probablement lieu que sous l'influence du système nerveux.

Nous avons toujours observé une augmentation de la sécrétion salivaire.

Signalons l'arrêt des cœurs lymphatiques et l'affaissement des poumons chez la grenouille.

Effets du Tabac. — Les expériences que nous avons entreprises sur le tabac nous ont démontré l'identité de ses effets avec ceux de la nicotine. Comme d'autre part nous avons mentionné l'extrême diversité des tabacs au point de vue de leur teneur nicotinique, nous émettons cette opinion que le médecin doit préférer l'emploi de la nicotine pure à celui du tabac.

Action Thérapeutique. — Le tabac à l'extérieur a pu être employé avec succès comme calmant.

Nous estimons que son usage doit être contr'indiqué dans le traitement des accès d'asthme.

Les effets d'excitation sur le système musculaire pour-

raient être utilisés pour provoquer les contractions des fibres lisses, soit dans certains cas d'incontinence d'urine, soit dans certaines constipations, soit dans le traitement de l'iléus. Malheureusement les accidents et les effets vomitifs le contraindront souvent, surtout dans ce dernier cas.

On a employé le tabac avec succès contre le tétanos.

Nous avons démontré la parfaite inefficacité des lavements de fumée de tabac.

Dans les cas où un vomitif ne saurait être administré par la bouche, on pourrait peut-être, dans certains cas, avoir recours aux propriétés vomitives du tabac et de la nicotine, soit en injections hypodermiques, soit en lavements.

FIN.

Vu bon à imprimer :

Le Doyen,
J. BENOIT.

Permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie,
Correspondant de l'Institut,
G. CHANCEL.

Vu :

Le Président censeur,
BERTIN-SANS.

QUESTIONS TIRÉES AU SORT

*Auxquelles le Candidat doit répondre verbalement
en exécution de l'Arrêté du 22 mars 1842.*

Chimie Médicale et Pharmacie.

La teinture d'iode. Du meilleur moyen de prescrire la dissolution d'iode pour injection.

Physique Médicale.

Quelles sont les diverses méthodes employées pour déterminer l'état hygrométrique de l'air?

Botanique et Histoire Naturelle Médicale.

Exposer la structure de la sangsue.

Anatomie.

De la prostate et de ses fonctions.

Anatomie pathologique et Histologie.

De la structure des villosités intestinales.

Physiologie.

Des fonctions de l'ovaire.

Pathologie Médicale ou Interne.

De l'évolution des maladies aiguës en général.

Pathologie Chirurgicale ou Externe

Du cancer de l'utérus.

Thérapeutique et Matière Médicale.

Des différentes préparations de l'opium.

Opérations et Appareils.

De l'hystérométrie et du cathétérisme utérin.

Médecine légale et toxicologie.

Diagnostic médico-légal des blessures *post mortem*.

Hygiène.

Des rapports morbides de l'homme avec les animaux domestiques.

Accouchements.

Quelles sont les conditions de la version par manœuvres internes?

Clinique Interne.

De l'arsenic dans le traitement des fièvres intermittentes.

Clinique Externe.

Des indications de la lithotricie.

Clinique des maladies mentales et nerveuses.

Comparer la manie et la démence.

Titre de la Thèse à soutenir.

Quelques recherches sur le tabac et la nicotine.

SERMENT.

En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

EXPLICATION DES TRACÉS

Tracés pris avec l'appareil enregistreur de Marey.

PLANCHE I. — 1. — Tracé normal chez un chien.

2. — Tracé pris 1 minute après une injection hypodermique de 0 gr. 06 de nicotine : accélération et diminution de l'amplitude de la respiration.
3. — Pris une demi-minute après le précédent : Augmentation de l'amplitude.
4. — Pris 35 minutes après l'injection : Ralentissement de la respiration.

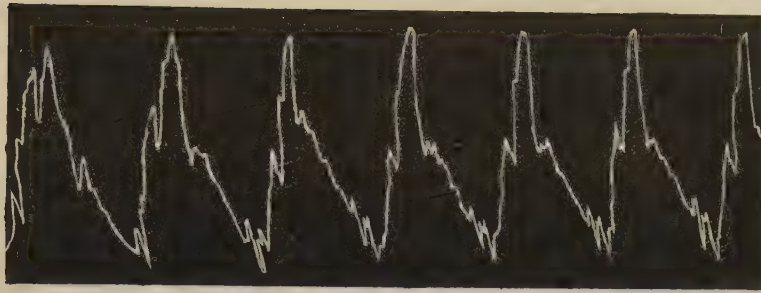
PLANCHE II. — 1. — Tracé normal chez un chien.

2. — Pris immédiatement après l'injection hypodermique de 0 gr. 08 de nicotine : Accélération et augmentation de l'amplitude des inspirations.
3. — Pris une minute après le précédent : Diminution manifeste de l'amplitude des inspirations.
4. — Pris 45 minutes après l'injection : Ralentissement du nombre des inspirations.

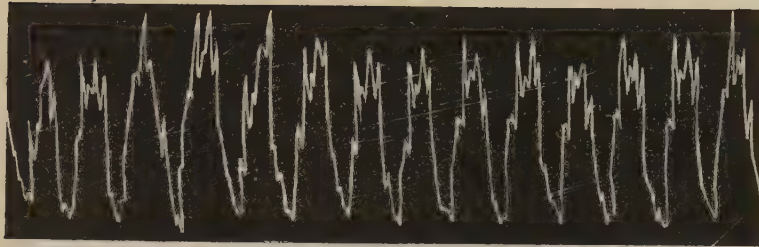
PLANCHE III. — 1. — Tracé représentant les contractions cardiaques normales chez un chien. Intermittences dues à l'action du pneumogastrique.

2. — Tracé pris immédiatement après l'injection de 0 gr. 08 de nicotine : La violence des mouvements respiratoires masque entièrement les contractions du cœur.
 3. — Pris 15 minutes après le précédent : Tracé qui démontre la paralysie du pneumogastrique.
-

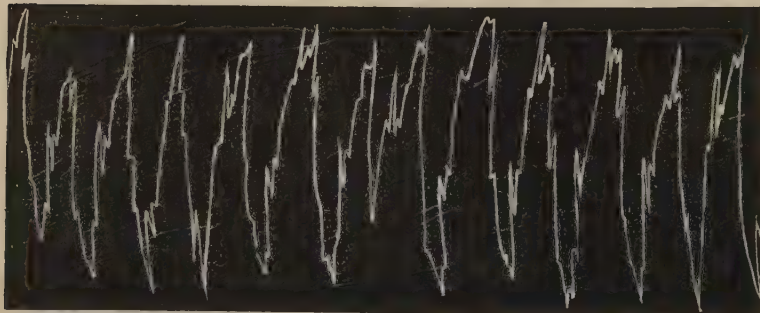
1.



2.



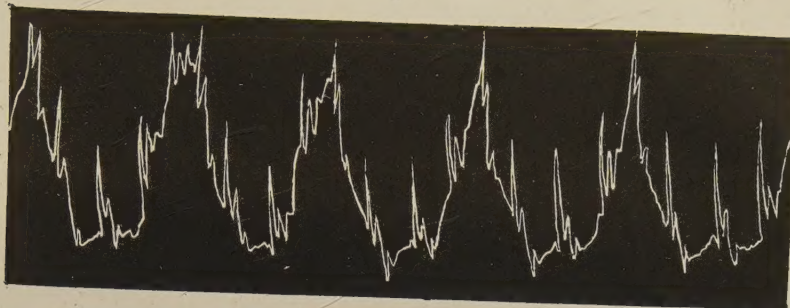
3.



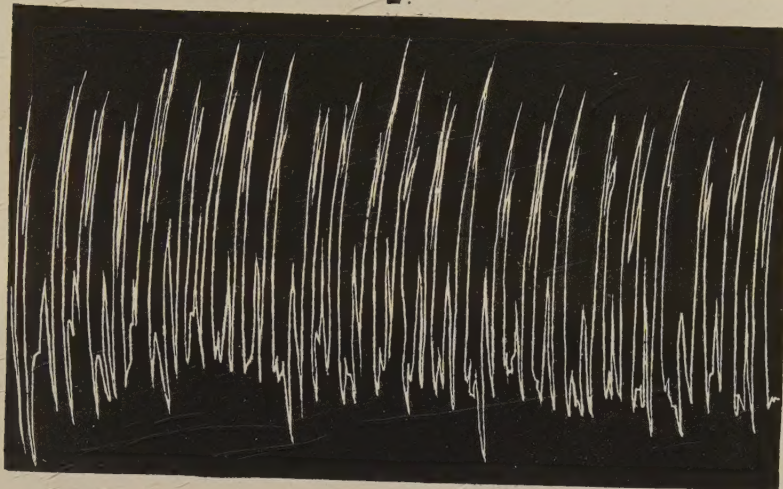
4.



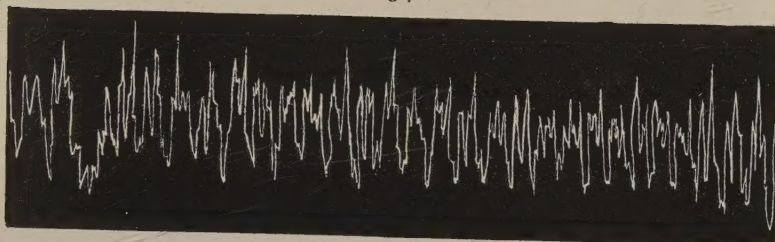
1.



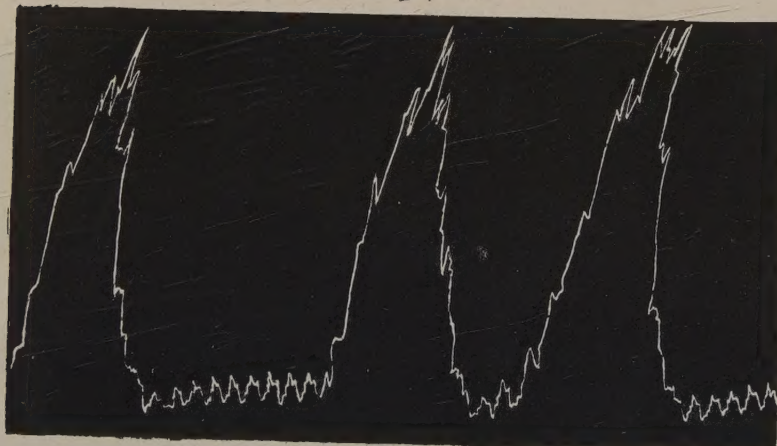
2.



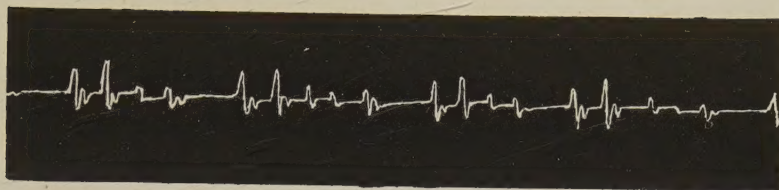
3.



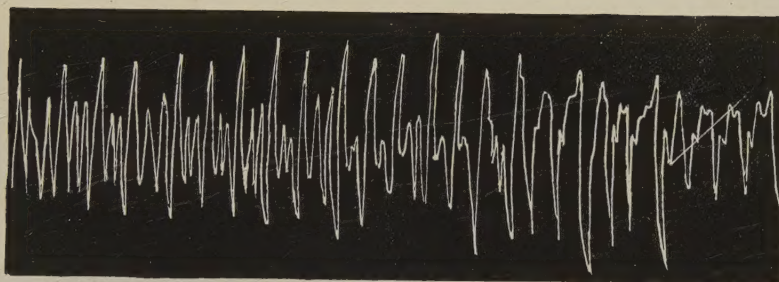
4.



1.



2.



3.

